

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1906

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 21 juin 1906, à 1 heure

PAR

Raoul de LAIRE

Ex-externe des Hôpitaux de Paris

VARIATIONS DE LA FORMULE HÉMATIQUE

SOUS L'ACTION

DES FERMENTS MÉTALLIQUES

Président: M. DIEULAFOY, Professeur.

DEBOVE, Professeur.

Juges: MM. BERGER, Professeur.

HARTMANN, Agrégé

PARIS

A. MALOINE, ÉDITEUR

25-27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 25-27

1906

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Doyen
Professeurs

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie organique et chimie minérale
 Histoire naturelle médicale
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Opérations et appareils
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie
 Pathologie expérimentale et comparée

Clinique médicale.. ..

Maladies des Enfants
 Clinique de pathol. mentale et des malad. de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux.....

Clinique chirurgicale.....

Clinique ophtalmologique.....
 Clinique des maladies des voies urinaires.....

Clinique d'accouchements.....

Clinique gynécologique.....
 Clinique chirurgicale infantile.....
 Clinique thérapeutique.....

M. DEBOVE.
 MM
 POIRIER.
 CH. RICHET.
 GARIEL.
 GAUTIER.
 BLANCHARD.
 BOUCHARD.
 HUTINEL.
 BRISSAUD.
 LANNELONGUE.
 CORNIL.
 MATHIAS DUVAL
 SEGOND.
 POUCHET
 GILBERT
 CHANTEMESSE
 BROUARDEL.
 DEJERINE.
 ROGER.

HAYEM
 DIEULAFOY.
 DEBOVE
 LANDOUZY.
 GRANCHER
 JOFFROY
 GAUCHER
 RAYMOND.
 LE DENTU
 TERRIER
 BERGER
 RECLUS.
 DE LAPERSONNE
 GUYON
 PINARD.
 BUDIN.
 POZZI.
 KIRMISSON
 Albert ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM
 AUVRAY
 BALTHAZARD.
 BRANCA
 BEZANÇON.
 BRINDEAU.
 BROCA André.
 CARNOT.
 CLAUDE.
 CUNEO.
 DEMELIN.
 DEGREZ.

MM
 DUPRE
 DUVAL.
 FAURE.
 GOSSET.
 GOUGET.
 GUIART.
 JEANSELME.
 LABBE.
 LANGLOIS.
 LAUNOIS.

MM
 LEGRY.
 LEGUEU.
 LEPAGE
 MACAIGNE.
 MAILLARD.
 MARION.
 MAUCLAIRE.
 MERY.
 MORESTIN.
 POTOCKI.

MM
 PROUST.
 RENON.
 RICHAUD
 RIEFFEL (chef des
 Travaux anatomiques.
 TEISSIER.
 THIROLOIX
 VAQUEZ.
 WALLICH.

Par délibération en date du 8 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ALBERT ROBIN

Membre de l'Académie de médecine

Médecin de l'hôpital Beaujon

Commandeur de la légion d'honneur

A MONSIEUR LE DOCTEUR TUFFIER

Professeur agrégé de la Faculté

Chirurgien de l'hôpital Beaujon

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEPAGE

Professeur agrégé de la Faculté

Médecin accoucheur de l'hôpital de la Pitié

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DIEULAFOY

Membre de l'Académie de médecine
Médecin de l'hôpital de l'Hôtel-Dieu
Commandeur de la légion d'honneur

CHAPITRE PREMIER

Considérations générales sur les ferments métalliques.

Art. I. — INTRODUCTION

M. le professeur A. Robin a proposé de donner le nom de *ferments métalliques* aux solutions colloïdales de certains métaux, principalement des métaux précieux : or, argent, platine, palladium, etc.

Ces solutions injectées dans l'organisme produisent divers effets physiologiques importants. Nous nous proposons dans cette thèse d'étudier l'un d'eux, la variation subie par les éléments figurés du sang et les conséquences thérapeutiques qui peuvent en résulter après avoir brièvement rappelé la nature et les propriétés des ferments métalliques.

Mais auparavant, nous tenons à adresser l'expression de notre profonde reconnaissance à tous ceux qui nous ont aidé de leurs conseils et encouragé par leur bienveillance pendant notre travail.

En premier lieu, à notre cher maître M. le professeur Albert Robin, qui nous a indiqué le sujet de cette thèse,

guidé pendant son exécution et nous a permis de prendre nos observations en mettant généreusement à notre disposition les ressources de son service et de son laboratoire à l'hôpital Beaujon. C'est à lui que revient l'honneur d'avoir introduit en thérapeutique les ferments métalliques et d'avoir étudié leurs effets physiologiques ; cette thèse, qui est la vérification expérimentale et clinique de l'un d'eux, dérive directement de ses beaux travaux.

Ensuite à MM. les docteurs G. Bardet et P.-Emile Weill, ses collaborateurs, pour les indications précieuses qu'ils ont bien voulu nous fournir.

M. Bournigault, son chef de laboratoire, a bien voulu nous faire profiter de sa science et de son expérience en nous servant de guide pour la partie technique de notre travail avec une bienveillance dont nous tenons à le remercier tout particulièrement.

Enfin, MM. les docteurs Michel et Bertherand, ses chefs de clinique, MM. Claret et Gy, ses internes, et toutes les personnes composant son service nous ont toujours témoigné une bienveillance dont nous leur sommes profondément reconnaissant.

ART. II. — *Nature des ferments métalliques.*

§. *Des solutions colloïdales en général.* — Les ferments métalliques, avons-nous dit, sont constitués par les solu-

tions colloïdales de certains métaux. Qu'appelle-t-on solution colloïdale? M. Stodel le résume ainsi (1):

« Le fait général qui permet de grouper tous les phénomènes présentés par les solutions colloïdales est qu'*elles ne sont pas homogènes*.

« Une solution vraie a une même composition en toutes ses parties, si petites qu'on les prenne; au contraire, une solution colloïdale apparaît comme essentiellement constituée par deux parties: elle est formée par des granules extrêmement petits en suspension dans un liquide.

« La preuve de l'existence de ces granules dans toutes les solutions colloïdales quelles qu'elles soient réside surtout dans les propriétés optiques de ces solutions.

« On sait depuis Tyndall que la présence de poussières ou de gouttelettes extrêmement fines dans un gaz ou dans une solution peut toujours être mise en évidence en faisant passer un rayon lumineux à travers ce gaz ou à travers cette solution. Les poussières diffusent la lumière et les granulations deviennent visibles pour un observateur placé en dehors du trajet du faisceau lumineux incident.

« Toutes les solutions colloïdales diffusent la lumière. Cette propriété a permis d'affirmer la présence de granulations en suspension dans ces solutions. Bien plus, c'est en utilisant cette propriété elle-même que MM. Siedentopf et Zsigmondy, puis MM. Cotton et Mouton ont réussi par leurs procédés d'examen ultra-microscopique à faire voir ces granulations.

« Leur procédé consiste en somme à armer du microscope

(1) *Revue scientifique*, 7 janvier 1905. Les colloïdes en biologie.

l'œil de l'observateur placé en dehors du faisceau lumineux pénétrant dans une solution colloïdale, de telle façon que la direction du rayon visuel soit perpendiculaire à la direction du rayon incident à la solution ; ce qui permet à l'observateur de voir des granulations beaucoup plus petites que celles que l'on peut apercevoir à l'œil nu dans le faisceau de Tyndall.

« Dans toutes les solutions colloïdales examinées par ce procédé, on voit des granulations. Ces granulations, dont l'ordre de grandeur est du $\frac{1}{100.000}$ de millimètre, sont de grosseurs variables ; elles apparaissent sous forme de points lumineux, et l'aspect que présentent ces solutions a été comparé par les auteurs au ciel étoilé ».

Ainsi les solutions colloïdales sont en réalité non des dissolutions véritables, mais bien des suspensions dans l'eau de particules très fines d'un corps donné. Certains corps, les colloïdes proprement dits, non seulement donnent naturellement ces solutions lorsque l'on tente de les mélanger à l'eau, mais encore se présentent assez fréquemment dans la nature sous forme de solutions colloïdales pour que ce soit une de leurs propriétés caractéristiques, ce qui leur a valu le nom de colloïdes naturels : tels sont l'amidon, la gomme, la dextrine, etc.

D'autres corps au contraire, et nous verrons que ce sont ceux dont la molécule ne peut pas contenir d'eau, ne forment de pareilles solutions que dans des conditions particulières et rares, et pour les obtenir artificiellement il faut employer des modes de préparations chimiques ou physiques appropriés ; c'est le cas pour les métaux.

La constitution même des solutions colloïdales, fait en effet prévoir que l'on pourra en obtenir avec les corps qui ne sont ni solubles dans l'eau, ni capables de se combiner avec elle pour former des corps nouveaux toutes les fois que l'on pourra parvenir, par un artifice, à les pulvériser dans le sein du liquide en particules, suffisamment tenues pour rester en suspension ; c'est en effet ce que l'on obtient soit par la voie chimique en produisant des précipités très fins, soit par la voie électrique en arrachant au moyen de décharges répétées, des particules également très fines à des électrodes du métal voulu.

C'est ce qu'ont fait différents expérimentateurs après que Graham eut en 1850 montré la nature des solutions colloïdales au cours de ses travaux sur la dialyse.

ARTICLE III. — *Résumé historique*

Dès 1857, Faraday avait réussi à obtenir des solutions colloïdales d'or par l'action du phosphore jaune sur le chlorure d'or.

Cependant l'étude des solutions colloïdales métalliques n'a pris un grand développement que dans ces dernières années, grâce aux progrès de la physico chimie et à ses nouveaux procédés d'investigation.

Le premier de ces corps dont l'apparition ait eu du retentissement fut le collargol ou argent colloïdal de Carey Lea. En 1889, cet expérimentateur prépara en effet par voie chimique, un corps qu'il supposa être une forme allotropique de l'argent. Il faisait agir en solutions, du sul-

fate de fer et du carbonate de soude sur de l'azotate d'argent, obtenait un précipité qui, lavé par une solution de citrate donnait le collargol. Cet argent soluble se présentait sous l'aspect d'un liquide rouge sombre, presque opaque. Desséché, il est constitué par une poudre composée de grains noirs à reflets métalliques, soluble dans l'eau dans la proportion de 1 pour 25 sous forme non de solution vraie mais de suspension colloïdale. Préparé sous le nom de Collargolum Crédé, on lui a prêté en thérapeutique une action antiseptique puissante, et il a été expérimenté en onctions et en injections sous cutanées. La clinique ne semble cependant pas avoir confirmé les propriétés de ce corps car son emploi ne s'est pas répandu.

M. M. Hanriot a d'ailleurs démontré que le collargol n'était pas un véritable état allotropique de l'argent mais bien un sel d'un acide spécial, l'acide collargolique.

Paal prépara vers la même époque un argent colloïdal qui est identique à celui de Carey Lea.

Plus tard, Schneider prépara un argent colloïdal véritable ; Billitzer, Lottermoser et von Meyer. Zsygmondy et Müller travaillèrent aussi cette question.

Mais ce fut Guthier qui lui fit faire les plus grands progrès et arriva à préparer par voie chimique les solutions colloïdales d'un grand nombre de métaux, or, argent, cuivre, platine, mercure, sélénium, tellure. Il obtenait ces solutions en faisant réduire un sel du métal voulu soit par l'hydrate d'hydrazine, soit par le chlorhydrate d'hydroxylamine.

Enfin tout dernièrement, M. Trillat (1) a étudié très complètement les actions physiologiques et chimiques du manganèse colloïdal. Il obtient ce corps en versant du chlorure manganeux dissout dans une solution d'albumine à 3 0/0 et ajoutant 1 0/0 d'une solution alcaline titrée, le tout à l'abri de l'air. Il se forme un précipité blanc qui se redissout immédiatement, et la solution qui contient le manganèse colloïdal reste limpide.

Le procédé électrique pour l'obtention des solutions colloïdales métalliques fut employé d'abord par Haber qui prépara l'or colloïdal. Mais ce fut Bredig qui perfectionna et étudia complètement ce procédé et obtint ainsi les solutions colloïdales de la plupart des métaux.

Enfin M. Henry a obtenu tout dernièrement par un procédé nouveau qu'il n'a pas encore publié des corps dans un état spécial tel qu'ils donnent directement avec l'eau, des suspensions colloïdales stables.

ARTICLE IV. — *Propriétés des ferments métalliques*

Ainsi que nous l'avons vu, la dénomination de solutions colloïdales est impropre, puisque c'est en réalité de suspensions qu'il s'agit. Ces suspensions ne présentent en effet aucun des caractères des solutions vraies ; leur point de congé-

(1) Sur le rôle d'oxydases que peuvent jouer les sels manganeux en présence d'un colloïde. — Acad. des sciences. t. CXXXVIII n° 5. — 1^{er} février 1904.

lation est à 0°, et leur point d'ébullition à 100° comme pour l'eau, tandis que les températures de congélation des solutions varient suivant la nature et la quantité du corps dissout. De plus leur précipitabilité obéit à des lois spéciales toutes différentes de celles des solutions.

Il est vrai que le microscope ne permet jamais de voir directement les particules et que dans certaines solutions, par exemple, l'argent colloïdal obtenue par voie chimique, l'éclairage de Tyndall même ne permet pas de déceler leur présence. Cela tient à l'extrême ténuité de ces poussières métalliques, qui sont de l'ordre de grandeur de la longueur d'onde. On a essayé de déterminer approximativement cette grandeur. Barus en les comparant aux pores des filtres de porcelaine pense que 10^9 molécules aggrégées peuvent encore traverser ces pores. M. Lobry de Bruyn, par les procédés optiques et cryoscopiques arrive à donner aux granules un diamètre d'environ 5 à 10 μ .

On distingue les solutions colloïdales métalliques en hydrosols et organosols. Les hydrosols sont les solutions ne contenant en présence que l'eau et le métal pur, tandis que dans les organosols le métal est maintenu à l'état colloïdal, grâce à la présence d'un corps organique quelconque. Dans ces dernières solutions, le granule est composé d'un granule organique auquel est incorporée la particule métallique, et la suspension est maintenue par la quantité d'eau absorbée par la substance organique.

D'une façon générale, les hydrosols sont obtenus par la méthode de l'arc électrique et les organosols par la voie chimique.

On donne le nom de *gels* aux dépôts obtenus par la pré-

cipitation du métal, les hydrosols donnant des hydrogels et les organosols des organogels.

Les solutions colloïdales précipitent en effet facilement et c'est même un sérieux inconvénient pour leur emploi clinique. M. Albert Robin dit à ce sujet :

« L'altérabilité des solutions métalliques est très grande et c'est une question qu'il est bon d'envisager au point de vue pratique, car plus d'une déconvenue pourra se produire par l'usage de solutions *déséquilibrées*. Il est évident, quand on examine les faits, que l'apparence physique du produit peut subsister, sans que cependant il possède les mêmes propriétés. Nous avons constaté souvent qu'une solution d'or, par exemple, après avoir subi la stérilisation à 110°, voit diminuer considérablement ses propriétés d'agent catalytique. Si le chauffage a été porté à 120°, une partie seulement de l'or se précipite, mais cependant la solution filtrée reste encore foncée et retient une quantité très suffisante de métal dissous, nonobstant ce liquide a perdu complètement ses propriétés. L'aspect physique n'est donc pas une garantie de l'activité des solutions de métaux-ferments et l'examen physiologique est donc nécessaire pour garantir l'activité.

« D'autre part, la conservation des solutions avec toute leur énergie n'est possible que dans des conditions très particulières et presque irréalisables au point de vue pratique, c'est-à-dire dans des récipients parfaitement lisses et ne présentant aucune aspérité, à l'abri de tout contact avec des corps étrangers qui deviennent le centre de groupements qui détruisent l'état de séparation moléculaire qui caractérise l'état colloïdal. C'est pourquoi, mal-

gré toutes les précautions qui peuvent être prises, il se produit toujours un dépôt métallique plus ou moins prononcé. Ce dépôt, au début, ne nuit en rien aux propriétés du liquide et il suffit de décanner, le métal restant dans l'ampoule, en raison de sa forte densité, mais le mieux est certainement de faire usage de liquides relativement récents, c'est-à-dire de quelques semaines. En outre, on ne saurait trop recommander de contrôler de temps en temps l'activité des solutions par un examen physiologique (action sur l'eau oxygénée ou le pyrogallol, par exemple). »

Les solutions colloïdales se présentent sous l'aspect de liquides plus ou moins transparents suivant la quantité de métal contenu, arrivant à l'opacité absolue si la concentration est suffisante. Dans ce cas même, la quantité du métal est cependant minime si on le précipite, mais l'opacité est due à la très grande puissance d'absorption des métaux pour la lumière.

La coloration varie suivant la nature du métal dissous et aussi suivant le mode d'obtention de la solution. Dans les organosols, elle est plus ou moins modifiée par la présence de la matière organique.

Dans les hydrosols préparés par la méthode de Bredig, la coloration est violette pour l'or, brun rouge pour l'argent, brun fauve pour le platine et le palladium. Ces teintes sont d'autant plus foncées que la solution est plus concentrée.

Par évaporation, on peut éliminer l'eau et obtenir l'hydrogel à l'état sec. Cette opération peut servir à titrer la liqueur ; les quantités de métal obtenues ainsi sont d'ailleurs infimes. Les solutions les plus concentrées de Bredig

contenaient quinze centigrammes de métal par litre d'eau, celles de M. Albert Robin contenaient, au maximum, un dixième de milligramme par centimètre cube.

On peut s'étonner que des quantités aussi infimes de métal puissent produire des effets thérapeutiques importants : cela tient à l'action catalytique de ces substances, sur lesquelles nous aurons à nous étendre plus loin.

La précipitabilité des solutions colloïdales varie non seulement suivant leur mode de préparation, mais aussi et surtout suivant leur constitution.

Elles sont d'autant plus stables que les granules qui les composent contiennent plus d'eau. C'est ainsi que les solutions des colloïdes naturels tels que l'albumine, l'amidon, la gomme etc., dont les granules contiennent une énorme quantité d'eau sont très stables, tandis que les hydrosols dont les granules sont constitués par des particules métalliques anhydres, sont au contraire éminemment instables. Il existe d'ailleurs tous les intermédiaires entre ces termes extrêmes ; les organosols par exemple dans lesquels le métal est maintenu à l'état colloïdal par son union avec un corps organique capable d'absorber beaucoup d'eau sont beaucoup plus stables que les hydrosols.

Dans ces derniers les particules métalliques restent en suspension à cause de leur extrême ténuité et du mouvement brownien qui les anime. Ce sont des corps à l'état *miscellaire*, c'est-à-dire intermédiaire entre l'état moléculaire et l'état matériel connu par nos sens. Dans cet état les forces moléculaires groupées sous le nom d'affinités deviennent de même puissance que celles appréciées habi-

tuellement par nous, telles que la pesanteur, elles arrivent à les dépasser et à les annihiler.

Les propriétés chimiques des solutions colloïdales sont à peu près les mêmes que celles du métal contenu. Par exemple si l'on verse dans une solution colloïdale métallique un acide approprié au métal, on obtient le sel correspondant.

Il se produit en outre des réactions caractéristiques lorsque l'on ajoute un électrolyte à une de ces solutions. Ces phénomènes sont sous la dépendance des propriétés électriques des solutions colloïdales.

Si en effet on fait traverser par un courant électrique une de ces solutions, on la voit près d'une des électrodes se vider des granules qui s'accumulent près de l'autre. Le sens de ce transport varie suivant la nature du corps dissous, de telle sorte qu'il existe des colloïdes positifs et d'autres négatifs. On peut donc considérer que les granules de ces solutions possèdent une charge électrique de signe contraire à celui de l'électrode vers laquelle ils sont attirés.

Si maintenant on ajoute un corps soluble à une solution colloïdale, les phénomènes produits varieront suivant les propriétés électrolytiques de ce corps.

Si le corps n'est pas un électrolyte, en général il ne se produira rien (à moins qu'il ne puisse avoir dans les conditions de l'expérience une action chimique directe sur la substance des granules) et il se mêlera simplement au liquide véhicule. Si le corps est un électrolyte, il se produira une certaine liaison entre ses ions ou ses cathions et les granules colloïdaux suivant leur valence. Ces liaisons ne

constituent pas des combinaisons chimiques définies mais des juxtapositions moléculaires réalisant des combinaisons en proportions variables. Les propriétés du granule colloïdal peuvent en être changées de façon à amener de grandes modifications dans la solution qui peut précipiter, changer de signe électrique, perdre ses anciens caractères pour prendre ceux de l'ion mis en liberté par la décomposition de l'électrolyte.

Ces réactions qui sont communes à toutes les solutions colloïdales s'opèrent également sur les ferments métalliques.

Les réactifs qui permettent de déceler la présence de ces derniers sont en générale basés sur leurs propriétés oxydantes.

« Si l'on prend, dit M. Albert Robin, de l'eau oxygénée concentrée, disposée dans deux tubes, l'un servant de témoin, on constate qu'en additionnant un de ces tubes d'un peu de solution de métaux-ferments, l'oxygène disparaît rapidement, ce que l'on peut percevoir à l'œil même par le dégagement considérable de bulles qui se produit. Au bout de quelques heures, il ne reste plus trace d'oxygène dans le tube. Au contraire, le témoin se trouve avoir à peine varié en charge d'oxygène et l'on peut encore continuer à y constater la présence d'une quantité considérable de gaz au bout de plusieurs jours. Ici le phénomène est d'ordre de *réduction* et par conséquent l'action est analogue à celle des réductases.

« Si la même expérience est faite sur des solutions de pyrogallol, légèrement alcalinisées, disposées dans de petites cloches graduées, placées sur du mercure, en ayant

soin de laisser de l'air au-dessus du liquide, on constate que le volume de gaz de la cloche où l'on a mis une trace de métal-ferment, diminue très rapidement avec formation de produits humiques abondants. Dans la cloche témoin, au contraire, la réaction est très lente et s'accomplit avec beaucoup moins d'intensité. Ici, l'action fermentescible ou catalytique est d'ordre d'*oxydation* et le métal agit comme une oxydase. »

ARTICLE V. — *Solutions colloïdales employées
dans nos observations.*

La plupart des injections des observations cliniques rapportées plus loin et toutes celles de nos expériences sur l'animal ont été faites avec les ferments métalliques préparés pour le laboratoire de M. Albert Robin, par M. G. Bardet, suivant la méthode de Bredig. Quelques-unes des injections cliniques ont été faites avec un échantillon d'or colloïdal que M. Henry a bien voulu nous fournir.

Pour obtenir les solutions par la méthode électrique, on prend une petite quantité d'eau distillée très pure préparée avec les plus grands soins en redistillant plusieurs fois la même eau dans des verres parfaitement propres, n'ayant jamais servi et complètement neutres. L'idéal serait de se servir d'eau de synthèse, tant est grande la difficulté d'obtenir l'eau rigoureusement pure nécessaire à la parfaite conservation des produits. Un peu au-dessous de la

surface du liquide on place deux fils du métal choisi de 1 millimètre de diamètre qui vont servir d'électrodes ; on les écarte de 2 millimètres environ et on y fait passer un courant continu de 110 volts et de 6 à 40 ampères ; ces chiffres sont ceux adoptés par M. Bardet. D'une façon générale en employant un courant plus fort et le courant alternatif on obtient plus rapidement une solution suffisamment chargée ; mais alors les particules arrachées sont de grosseurs inégales, les unes beaucoup trop grosses, de sorte qu'un certain nombre se précipitent au fond du verre, nécessitant le filtrage de la solution, ce qui a de très grands inconvénients, car on n'est plus certain de sa pureté. Il vaut donc mieux procéder avec un courant continu faible : l'opération dure plus longtemps, mais les particules métalliques arrachées sont infimes et l'on obtient directement une solution limpide.

La mise en ampoules de la solution exige également de minutieuses précautions pour les manipulations, le choix du verre, etc. Encore, ainsi que nous l'avons vu par la citation faite plus haut de M. Albert Robin, n'est-on jamais sûr de sa solution, au moins jusqu'à présent, telle solution pouvant se conserver des mois, tandis que telle autre qui semble préparée dans des conditions identiques, précipitera très rapidement.

CHAPITRE II

Analogie des ferments métalliques avec les diastases.

Nous arrivons à la propriété la plus intéressante des ferments métalliques, à celle qui leur a valu leur nom et est cause de leur importance thérapeutique, à leur analogie avec les oxydases. Nous avons donc cru nécessaire de faire de cette question un chapitre spécial et de jeter au préalable un très rapide coup d'œil sur les ferments oxydo-réducteurs en général.

ARTICLE I. — *Des diastases en général.*

§ I. *Considérations générales.* — On sait que la plupart des actions chimiques qui constituent les manifestations chimiques de la vie sont impossibles à reproduire *in vitro* dans les conditions où elles s'effectuent dans l'organisme. Qu'il s'agisse des inversions et modifications premières des aliments qui constituent les premières phases de la digestion dans le tube digestif lui-même, ou des innombrables réactions telles qu'oxydations, réductions, hydratations qui s'accomplissant dans l'intérieur même

de la cellule constituent les termes ultimes de ce même acte en réalisant l'assimilation et la désassimilation des matières ingérées, toutes ces transformations étaient inexplicables par les données de la chimie simple, car il eut fallu pour les produire faire intervenir des températures et mettre en présence des corps d'une puissance d'action incompatibles avec la vie. Aussi, avant les progrès réalisés par la physico-chimie, la science faisait-elle appel à la *force vitale*, cachant ainsi par un mot l'impuissance où elle était de l'explication réelle des faits constatés.

Cet artifice ne pouvait suffire à la précision de la science moderne. Par analogie avec les ferments figurés qui existent en si grand nombre dans la nature et y opèrent tant de transmutations chimiques, on fut amené à penser que ces réactions mystérieuses de l'organisme étaient probablement rendues possibles par la présence de substances intermédiaires. L'action de ces substances qui ne font pas partie des matériaux de nutrition de l'organisme, mais lui sont utiles seulement par leur présence en rendant possible les transformations de ces matériaux, fut nommée par Berzélius la catalyse. Oswald donne de ce mot la définition suivante : « La catalyse est l'accélération d'un processus chimique par une substance étrangère sans que cette substance subisse elle-même de modification. » M. Albert Robin la définit : « L'action d'un corps qui n'agit que par sa présence, sans entrer dans la réaction qu'il provoque autrement que par une sorte de phénomène physique. » Cette définition est plus précise que celle d'Oswald dont la seconde partie est contestable. En effet la substance catalysante subit presque toujours une modi-

fication, mais cette modification est sans rapport avec l'intensité des effets produits ou la quantité de matière transformée ; elle représente bien l'*usure* d'une substance par suite d'un travail prolongé, et non sa *consommation* par suite de sa participation à une réaction chimique.

Différentes explications ont été données de la catalyse : pour les uns, c'est une véritable action de présence ; pour d'autres, tel que M. Kohn, c'est une suite de transformations chimiques intermédiaires s'accomplissant autour du noyau qui est le catalyseur.

Il est probable que les causes de ces phénomènes sont d'ordres différents ; toutes ne sont pas élucidées encore, mais elles se révéleront sans doute au fur et à mesure des progrès de la science. C'est ainsi que la combinaison du mélange d'oxygène et d'hydrogène par la mousse de platine, qui semble bien une action de présence, peut s'expliquer par la condensation des deux gaz dans la substance poreuse de la mousse de platine et par l'énorme augmentation de pression qui en résulte, c'est à-dire par un phénomène physique. De même, l'action accélératrice de l'acide chlorhydrique sur l'éthérification de l'alcool peut se résoudre, selon la théorie de M. Kohn, par deux équations chimiques :



Quoi qu'il en soit, le propre des substances catalytiques est, sinon de produire indéfiniment une même réaction,

du moins d'amener la transformation d'une quantité de matière absolument hors de proportion avec leur propre poids.

Les premières substances de l'organisme reconnues douées du pouvoir catalytique furent découvertes dans le système digestif : par analogie avec les ferments organisés dont l'action est la même par un processus différent, le processus de prolifération, on les nomma ferments solubles ; telles sont la ptyaline, la pepsine, la trypsine, etc.

Mais, dans ces dernières années, des découvertes récentes ont montré que bien d'autres actions vitales étaient dues à un processus diastasique et ont multiplié le nombre des corps pourvus de cette propriété existant dans la nature.

On a notamment étudié d'abord dans les végétaux, puis dans le règne animal, une série de diastases dont le rôle est de permettre ces oxydations et ces réductions qui constituent les actes les plus essentiels de la vie intracellulaire et qui seraient impossibles à expliquer chimiquement sans l'intervention de ces ferments spéciaux que l'on a nommés oxydases et réductases.

§ II. *Des diastases végétales.* — Les premières recherches qui ont engagé la science dans cette voie ont été faites dans le règne végétal sur le latex qui constitue la laque. Le chimiste japonais Hikorokuro Yoshida, montra que le durcissement de la laque était dû à un ferment soluble oxydant. M. Gabriel Bertrand, continuant ces recherches, isola dans le latex des différents arbres qui pro-

duisent la laque, au moyen de lavages à l'alcool et à l'eau, deux substances, la laccase et le laccol. Le laccol en solution alcoolique et précipité par l'eau donne une émulsion blanche analogue au latex de la plante productrice, mais dont il est impossible d'obtenir le durcissement si on n'y ajoute de la laccase en présence de l'air. La laccase était donc un ferment oxydant du laccol. Mais là ne s'arrêtait pas son pouvoir oxydant, car M. Bertrand montrait que la laccase était susceptible d'oxyder d'autres corps, par exemple l'hydroquinone et le pyrogallol ; en même temps, on constate que l'oxygène de l'air a disparu et a été remplacé en grande partie par de l'acide carbonique. Et M. Bertrand conclut :

« Il y a donc là un échange gazeux qui ressemble en quelque sorte à une respiration artificielle et peut-être représente-t-il un phénomène très voisin de ceux qui se passent dans la respiration des végétaux. »

Ces ferments justifient donc par leurs propriétés le nom d'oxydases qui leur a été donné.

M. le professeur Bourquelot avait déjà étudié différentes diastases oxydantes dans le règne végétal et fait connaître leur importance chimiotaxique dans la vie des êtres organisés. De nombreux expérimentateurs tels que MM. Duclaux, Reynold Green, Arthus, Stendel, Wender, etc., poursuivirent ces recherches et découvrirent de nombreux corps analogues dans le règne végétal.

En premier lieu la laccase ne se trouve pas seulement dans le latex des arbres à laque, mais est très répandue dans la nature.

Parmi les nombreux ferments oxydants découverts dans les plantes, citons :

La *tyrasinase* qui se trouve dans certains champignons, la betterave, le tubercule de dahlia et la pomme de terre et produit le bleuissement ou le noircissement de ces végétaux par l'oxydation de la tyrasine au contact de l'air ;

L'*oronoxydase* qui produit par le même mécanisme la précipitation de la matière colorante des vins connue sous le nom de *casse* ;

La *maloxydase* qui se trouve dans les pommes et produit l'oxydation du tannin lorsque par suite de la section ou du broiement du fruit elle est mise au contact de l'air.

La *spermase* dans l'orge, l'*otéase* dans les olives, l'oxydase dans le son, la *schénoxydase* dans le faux poivrier sont également des ferments produisant au contact de l'air l'oxydation de certaines substances constitutives de ces végétaux, généralement avec des réactions colorées.

On a trouvé dans les différentes levures des substances qui conservent les propriétés de ces corps même lorsque l'on a complètement supprimé les éléments figurés, d'où l'on peut conclure que les levures agissent par le moyen d'oxydases qu'elles sécrètent.

Enfin les travaux de MM. Dietrich et Liebermeister et G. Roux ont montré que les bactéries sécrétaient des diastases capables de produire des phénomènes d'oxydation et de coloration comme les oxydases végétales ; ils montrent que le colibacille, par exemple, produit une pigmentation verte, et en déduisent un moyen de le différencier du bacille d'Eberth. M. le professeur Hutinel dit à ce propos :

« Tous les microbes peuvent produire des diastases et c'est par l'intermédiaire de ces substances qu'ils manifes-

tent surtout leur action. Ces substances sont, en effet, des forces chimiques d'une activité extrême, et qu'on utilisait depuis des siècles alors qu'on ignorait leur essence. »

§ III. — *Diastases animales*. — L'importance des découvertes faites dans le règne végétal, qui avait permis d'entrevoir quelques-uns des mystères du fonctionnement de la vie chez la plante, devait naturellement amener les physiologistes à faire des recherches analogues dans le règne animal.

Les découvertes de M. Bertrand avaient, en effet, montré que certains corps inorganiques avaient un pouvoir oxydant capable de reproduire les phénomènes de la respiration : il avait fait respirer artificiellement du manganèse. Il était naturel de penser qu'on pourrait arriver à analyser la respiration animale par des phénomènes chimiques analogues résultant de la présence de ferments oxydants.

Déjà, en 1876, Claude Bernard s'exprimait ainsi :

« La respiration des tissus n'est pas une combustion directe : ce n'est pas une fixation directe d'oxygène sur les matériaux du sang ou de la substance azotée des tissus. Nous devons admettre, au contraire, que cette combustion fonctionnelle est une action indirecte, accomplie par des agents chimiques de la nature des ferments. »

Par quel mécanisme s'opère cette action ? Dans son excellente thèse : « Contribution à l'étude thérapeutique des oxydases et des métaux ferments (1) », qui nous a servi de

(1) Paris, mai 1905.

guide dans cette partie de notre travail, M. P. Sée s'exprime ainsi :

« L'oxygène, n'attaque pas, à froid, les diverses substances apportées par les aliments : il faut donc qu'il soit rendu actif. L'hypothèse de Schœnbein, d'après laquelle il serait à l'état d'ozone, doit être abandonnée, comme l'ont démontré Bunge et d'autres auteurs. On a cru également et longtemps soutenu que l'oxygène, fixé sur l'oxyhémoglobine, devait être considéré comme étant dans une sorte « d'état actif » ; mais des expériences plus probantes prouvèrent que c'est dans les tissus, bien plus que dans le sang, que s'effectuent les oxydations.

« On pensa alors à la présence dans le sang et les tissus, de substances réductrices qui, s'emparant de l'un des atomes de la molécule d'oxygène, mettrait l'autre en liberté, et produirait ainsi de l'oxygène naissant, dont les propriétés oxydantes sont plus énergiques encore que celles de l'ozone. Cet oxygène naissant serait, dès lors, capable d'oxyder des substances qui sont inattaquables par l'oxygène ordinaire. Hoppe Seyler, en particulier, s'est fait le défenseur de cette théorie. Entre autres substances réductrices, il y aurait de l'hydrogène mis en liberté dans les tissus du corps animal, tout comme en présence de certains organismes unicellulaires de putréfaction. C'est cet hydrogène qui scinderait la molécule d'oxygène ».

Schmiedeberg a étudié le premier le pouvoir oxydant des tissus et du sang sur l'aldéhyde salicylique et l'alcool benzoïque en les faisant circuler dans des organes isolés (de préférence le poumon) placés à la température vitale. Ces recherches furent continuées par de nombreux expé-

rimentateurs tels que Jacquet, Salkowski et en dernier lieu MM. Abelous et Biarnès. Elles ont démontré que les tissus possèdent un pouvoir oxydant considérable et que ce pouvoir est indépendant :

1° De la nature de l'oxygène employé, que ce soit celui du sang ou l'oxygène atmosphérique ;

2° De la vie des éléments anatomiques, car la mort des cellules n'arrête pas le pouvoir oxydant ;

3° De la configuration histologique du tissu, car même mis en bouillie ils conservent leurs propriétés ;

4° De l'existence même de particules organisées, car l'extrait aqueux filtré conserve les propriétés oxydantes des tissus.

Il résulte donc de ces expériences que l'oxydation constatée est bien due à des ferments solubles. Il en existe probablement plusieurs ; Jacquet en décrivit un sous le nom de *salicylase*, Rohmann et Spitzer en nommèrent un autre *nucléo protéine*. Nous parlerons plus loin de l'*oxydase globuline* de MM. Abelous et Biarnès.

Mais les expérimentateurs diffèrent d'avis relativement à la répartition de ces ferments dans l'organisme. Tandis que Schmiedeberg et Jacquet soutiennent que les tissus seuls jouissent du pouvoir oxydant et que le sang en est dépourvu, Salkowski, Raudnitz, Schultz accordent ce même pouvoir au sang.

Les derniers travaux de MM. Abelous et Biarnès ont donné la preuve du pouvoir oxydant du sang. Ils ont montré en effet que le sang de veau défibriné oxyde l'aldéhyde salicylique à 37° par simple contact.

Ce pouvoir oxydant du sang est variable suivant la race

et suivant l'âge de l'animal : il est plus grand chez les animaux jeunes et en voie de développement.

Enfin ils ont montré que cette oxydation se fait avec absorption d'oxygène et dégagement d'acide carbonique.

Non seulement MM. Abelous et Biarnès démontrèrent ainsi l'existence d'un ferment oxydant dans les tissus et le sang des animaux, mais ils arrivèrent à isoler ce ferment. Cette substance s'obtient en lavant certains organes avec des solutions salines neutres qui la dissolvent. En ajoutant beaucoup d'eau à la dissolution, celle-ci précipite, et le précipité, lavé à l'eau ou à l'alcool au tiers et desséché dans le vide donne une substance se présentant sous l'aspect de petites écailles cornées, translucides, insolubles dans l'eau pure et solubles dans les solutions salines, c'est-à-dire présentant tous les caractères des globulines.

MM. Abelous et Biarnès conclurent donc à l'existence dans les tissus et le sang des animaux d'une globuline oxydante différente de la salicylase de Jacquet et de la nucléo-protéide de Röhmman et Spitzer, à laquelle ils donnèrent le nom d'oxydase globuline.

Divers autres ferments ont été trouvés depuis dans l'organisme ; c'est ainsi que des oxydases ont été découvertes dans la salive par M. Carnot, dans le sperme par Pochl, par MM. Dastre et Floresco dans la bile où elle accomplit la transformation de la bilirubine en biliverdine.

Des oxydases indirectes ou *catalases* qui ne donnent pas les réactions directes d'oxydation, mais ne bleussent par exemple la teinture de gaiac qu'en présence de l'eau oxygénée ont également été découvertes dans certains organes ou liquides organiques.

Ces oxydases ont d'abord été mises en évidence dans le lait par les travaux de Dupouy, Escherich, Marfan, Gillet, Raudnitz, Blondel. Ces expériences ont démontré que le lait contenait des oxydases indirectes qui disparaissaient par l'ébullition, ce qui montre que le lait cru possède des propriétés que n'a plus le lait bouilli.

M. Lépinois ainsi que MM. Abelous et Biarnès étendirent ces recherches aux autres liquides et organes; leurs travaux, complétés par ceux de MM. Enriquez et Sicard et Carrière, ont abouti à la preuve de la présence d'oxydases indirectes dans diverses parties de l'organisme, le sang paraissant en posséder la plus grande quantité.

Il a paru probable que ces ferments étaient principalement localisés dans les leucocytes polynucléaires : nous reviendrons plus loin sur cette intéressante question.

Un ferment glycolytique, probablement produit par le pancréas, a été découvert par MM. Lépine et Barral.

Les diastases de réduction, ou *réductases*, ont été connues en premier lieu par la découverte du *philotion* de M. de Rey-Pailhade, ou ferment hydrogénant du soufre qu'il transforme en hydrogène sulfuré.

D'autres réductases, telles que l'*hémase* de Senter, furent ensuite découvertes. On peut d'ailleurs agrandir beaucoup la classe des réductases, car tous les ferments oxydants sont en somme des vecteurs d'oxygène (Sauerstoffüberträger de Schænbein) prenant d'une part l'oxygène qu'ils apportent de l'autre : ce sont donc à la fois des oxydases et des réductases et ils méritent plutôt le nom de ferments *oxydo-réducteurs*.

La *catalase*, ou ferment décomposant l'eau oxygénée a

été étudiée par MM. Lépinois d'abord, puis Lœw : elle se trouve dans les tiges et les feuilles du tabac où elle a d'abord été découverte ; mais elle est très répandue dans la nature ; non seulement elle existe dans un grand nombre de plantes, mais on la trouve également dans plusieurs organes de l'animal : pancréas, foie, rate, cerveau, et aussi dans le sérum du sang, et dans le lait.

§ IV. *Propriétés générales des diastases.* — Voyons quelles sont les propriétés caractéristiques de ces ferments si répandus dans la nature.

M. le Professeur Bourquelot énumère ainsi les caractères communs aux diastases en général et aux ferments oxydants en particulier :

1° *Caractères des diastases en général :*

1° Possibilité de déterminer, sous un poids infiniment petit, des transformations infiniment grandes, c'est-à-dire qu'elles sont douées de pouvoir catalytique ;

2° Influence constante de la chaleur sur l'activité du ferment soluble, cette activité croissant avec la température jusqu'à une limite optima de 40° à 45° en moyenne, faiblissant, au contraire, au-delà de 60° à 70°, pour se détruire complètement à 100° ;

3° Précipitation par l'alcool fort, dans lequel elles sont insolubles ;

4° Solubilité dans l'eau lorsqu'elles ont été desséchées et réduites en poudre, après le traitement à l'alcool ;

5° Fixation sur les précipités déterminés au sein des mélanges qui les contiennent ;

6° Absence du pouvoir de dialyser.

Comme caractères appartenant en propre aux ferments oxydants ils possèdent :

1° Pouvoir d'oxydation, se manifestant en présence d'oxygène libre (gazeux ou dissous) ;

2° Action oxydante, s'accompagnant d'une notable absorption d'oxygène.

M. Duclaux a donné des oxydases l'excellente définition suivante : « Le caractère d'action des oxydases est de permettre à l'oxygène atmosphérique de se porter rapidement à la température ordinaire, et dans des conditions qui restent physiologiques, sur des corps que cet oxygène, sans les oxydases, n'attaqueraient que plus lentement. »

Quant à la composition chimique des diastases, c'est une question encore obscure et très difficile.

On obtient en effet les diastases à l'état de précipité et ce précipité est un mélange de substances variées qu'il est impossible de séparer et d'analyser, leur grande instabilité ajoutant encore à la difficulté.

Deux opinions se trouvent en présence relativement à la nature du principe actif des oxydases.

D'après la première, cet agent serait un métal auquel la substance albuminoïde servirait seulement de support. M. Bertrand s'est fait le défenseur de cette théorie, principalement en montrant l'importance du rôle joué par le manganèse dans l'action des diastases qui en contiennent.

MM. Bourquelot et Bougault ont fait des observations analogues sur le cuivre, et M. Sarthou sur le fer, sans se ranger absolument à l'avis de M. Bertrand.

L'autre opinion considère les diastases comme des

substances albuminoïdes agissant comme telles. MM. Slaw-tzoff, Spitzer, Abelous et Biarnès ont défendu cette manière de voir.

M. Pierre Sée résume ainsi cette difficile question : « La question de la composition chimique des diastases est donc controversée, et il ne nous appartient pas de la trancher. Cependant, toutes les hypothèses auxquelles elle a donné lieu ne sont pas inconciliables, et il nous semble qu'on peut, au sujet des oxydases, tirer les conclusions suivantes. Il y a des corps de nature chimique très simple, des sels de protoxyde de manganèse par exemple, qui semblent jouer le rôle de diastases, en provoquant, sous une faible masse, une action considérable. Mais, pour le manganèse et les oxydases, on admet que le manganèse ne joue que le rôle d'intermédiaire. Les diastases seraient des dérivés plus ou moins prochains des albuminoïdes, et elles se rapprocheraient plus particulièrement des nucléoalbumines. Souvent aussi il semble qu'on doive les ranger dans la classe des nucléines ou des albuminoïdes. Il existerait entre ces corps chimiques simples et les enzymes bien des points communs ; et l'aptitude des sels de manganèse, de fer, des terres rares serait due à l'existence d'un suroxyde instable. En présence de ces faits, il nous semble qu'il nous est permis de terminer la discussion en disant :

« Les *diastases oxydantes* sont vraisemblablement des *corps albuminoïdes contenant du métal*. M. Bertrand a, en effet, démontré que les sels minéraux de manganèse ne sont que peu oxydants. Mais si on prend des sels organiques, on constate que la puissance oxydante augmente. De plus, ce sont les sels chez lesquels l'affinité de

l'acide pour le métal est le plus faible, c'est-à-dire les sels à acides organiques de poids moléculaire élevé, qui sont les plus hydrolysables, et agissent le plus rapidement sur l'hydroquinone. Il semble donc que l'association de la matière organique et du métal soit nécessaire pour former une diastase oxydante véritable. En effet, si, comme nous l'avons dit, les sels de manganèse, seuls, sont peu oxydants, les laccases sans manganèse ne sont pas actives : il en est ainsi de la laccase de luzerne. On la rend active en y ajoutant du manganèse, et sa puissance oxydante est proportionnelle à la quantité de métal introduite.

« Le métal est donc un élément nécessaire à l'activité de la diastase, puisque les sels minéraux seuls peuvent jouer le rôle de diastase, et M. Bourquelot a montré que certains métaux, ayant plusieurs degrés d'oxydation, peuvent jouer le rôle d'oxydase.

« Bien plus, comme nous le verrons plus loin, certaines solutions de métaux dans l'eau sont susceptibles de se comporter comme des ferments ; d'où le nom de *diastases inorganiques* qui leur a été donné. »

ARTICLE II. — *Analogie des ferments métalliques avec les diastases*

Il existe une très grande analogie entre les propriétés de ces différents diastases et celles des ferments métalliques.

1° En premier lieu et comme fait le plus frappant, ces

deux genres de substances possèdent au plus haut degré la propriété catalytique. Nous avons montré les quantités infinitésimales de métal contenues dans les solutions colloïdales ; cependant 25 centimètres cubes de la solution de platine de Bredig peuvent amener la combinaison de plusieurs litres d'oxygène et d'hydrogène sans que l'activité de cette solution soit affaiblie.

2° En second lieu, certains corps ont un pouvoir inhibiteur sur les diastases, sur lesquelles ils semblent agir comme des poisons. Or, les solutions colloïdales sont dans le même cas, et si tous les corps susceptibles d'exercer cette action sur elles ne sont pas absolument identiquement les mêmes que ceux qui possèdent une semblable action sur les diastases, du moins y en a-t-il beaucoup de communs.

Ainsi le platine colloïdal et les diastases bleuissent la teinture de gaïac ; mais cette action est empêchée pour tous deux par l'addition de quantités minimales d'acide cyanhydrique ou d'hydrosulfite.

L'iode est aussi un poison intense pour le platine colloïdal : au 1/40.000.000 le cyanure d'iode ralentit nettement l'action du platine colloïdal ; au 1/10.000.000 il la suspend, mais sans la détruire définitivement, la solution peut *guérir* ; enfin au millionième cette guérison ne peut plus survenir, la solution est *tuée*.

Bredig a étudié les corps qui sont inhibiteurs du platine colloïdal ; les plus caractérisés sont les cyanures d'iode et de mercure, l'iode, le brome, l'acide sulfhydrique, l'hydrogène arsénié, le nitrite d'amylo, le bichlorure de mercure, etc.

En général, les poisons des solutions colloïdales sont les mêmes que ceux du protoplasma : fait d'autant plus intéressant que le protoplasma lui-même est constitué par un mélange de colloïdes, que les membranes limitantes des cellules sont des colloïdes ainsi que toutes les substances qui servent de ciment intercellulaire. On voit donc combien de rapports intimes rapprochent les colloïdes métalliques des substances qui constituent la matière vivante même.

3° Les solutions colloïdales et les diastases ont certaines propriétés communes et cependant bien distinctes de celles des solutions ordinaires.

C'est ainsi que les solutions colloïdales varient d'intensité entre elles pour des raisons tout autres que leur concentration, comme cela se produirait pour des solutions ordinaires. Leur âge, leur pureté, les conditions dans lesquelles elles ont été préparées ou conservées feront que deux solutions contenant identiquement le même poids de métal seront d'une activité absolument différente, et il en est de même pour les diastases.

Sur les ferments métalliques comme sur les diastases, la chaleur a une action très nette, l'augmentation de température commençant par produire une augmentation parallèle d'activité, puis, après avoir passé par une température optima où cette activité est à son maximum, elle la fait décroître jusqu'à l'annihiler complètement.

L'analogie est également frappante en ce qui concerne les actions chimiques. De même que les diastases, les solutions colloïdales sont précipitées si on y ajoute un électrolyte. Cette similitude de réactions tient d'ailleurs à

leur identité de constitution, puisque diastases comme ferments métalliques sont des solutions colloïdales. Nous avons vu précédemment les lois électriques qui président à la précipitation de ces solutions par l'adjonction d'électrolytes.

Un autre point de ressemblance existe entre les diastases et les solutions colloïdales ; c'est la façon dont elles se comportent vis-à-vis des acides et des alcalis.

Pour les diastases comme pour les métaux colloïdaux, l'activité est diminuée par les acides. Les alcalis au contraire l'augmentent lorsqu'ils sont en petite quantité. Comme pour la chaleur, l'accélération de vitesse croît parallèlement à l'augmentation de l'alcali jusqu'à un certain point optimum après lequel elle va en décroissant si l'on continue à augmenter la dose.

Bredig a étudié l'action de la lessive de soude sur le platine colloïdal et a reconnu que le point optimum est atteint quand on ajoute à la solution colloïdale $1/32^e$ de son poids de lessive de soude.

M. Trillat a repris les expériences de Bredig sur les solutions colloïdales de manganèse et confirmé l'accélération due à l'alcali en faible quantité.

On voit combien est grande l'analogie des diastases avec les solutions métalliques colloïdales. Elle justifie la dénomination de ferments métalliques qui leur a été donnée.

Cependant ce serait une erreur que d'identifier complètement les ferments métalliques aux diastases, et Galeotti s'est élevé contre cette tendance.

Si en effet les solutions colloïdales ont des propriétés

analogues à celles des diastases, elles en diffèrent cependant généralement en quelque chose. Les températures optima d'activité ne sont pas les mêmes, tels corps inhibiteurs des diastases ne le sont pas pour les métaux colloïdaux, etc.

Le fait le plus frappant qui différencie les ferments métalliques des diastases a été mis en lumière par Galeotti : c'est le manque de spécificité des premiers. En effet, l'activité de chaque diastase reste limitée soit à un seul corps soit à un nombre donné de corps : l'amylase ne saccharifie que l'amidon sans agir sur l'inuline ou la saccharose ; de même l'inulase et la sucrase n'agissent respectivement que sur l'inuline et la saccharose. Toutes les diastases ont ainsi leur rôle spécial bien dévolu, et ne peuvent se suppléer l'une l'autre.

Il n'en est pas de même des ferments métalliques, dont les actions sont beaucoup plus générales et ne comportent pas de spécificité particulière.

La faculté de sélection des enzymes semble due à la disposition moléculaire : lorsque la molécule de l'enzyme a une disposition correspondant à celle d'une substance, les deux molécules peuvent se juxtaposer, s'adapter l'une à l'autre, et l'action de l'une sur l'autre est d'autant plus énergique que le contact est plus intime et plus parfait. C'est ce que Fischer a résumé en une comparaison célèbre :

« En somme, dit-il, l'enzyme et le sucre (par exemple) doivent s'adapter l'un à l'autre comme la clef à la serrure. »

Or les solutions colloïdales, constituées essentiellement

par un corps simple, présentent une structure moléculaire élémentaire. Elles doivent donc s'adapter aux autres corps avec beaucoup plus de facilité que les molécules compliquées des diastases organiques et ceci explique la généralité de leur action.

Pour continuer la comparaison de Fischer, on pourrait dire que ce sont des *passe-partout* s'adaptant à toutes ou presque toutes les serrures.

Bredig n'a d'ailleurs jamais identifié les diastases et les ferments métalliques : il a seulement montré que ces derniers étaient « la représentation dans le monde inorganique des diastases organiques ».

CHAPITRE III

Action physiologique et thérapeutique des ferments métalliques.

Le professeur Albert Robin résume ainsi les effets obtenus physiologiquement par l'injection des ferments métalliques :

« Qu'on injecte sous la peau des solutions contenant quelques dix millièmes de gramme d'un métal, tel que le palladium, le platine, l'or, l'argent, etc., et l'on observera des effets chimiques considérables et qui sont de tous points similaires à ceux obtenus avec des diastases extraites des levures.

« Ces effets sont :

« 1^o Une augmentation de l'urée qui peut s'élever de plus de 30 p. 100, et atteindre des quantités telles que, par l'addition directe d'acide nitrique à l'urine, on voit parfois se déposer plus ou moins rapidement au fond du verre un gros culot de nitrate d'urée. Cette élévation du taux de l'urée, variable dans son intensité, est très fréquente, sauf chez les cancéreux avancés et les cachectiques en général ;

« 2^o L'augmentation du coefficient d'utilisation azotée ;

« 3° L'augmentation de l'acide urique qui peut atteindre des chiffres considérables, jusqu'au triple de la quantité initiale ;

« 4° Une véritable décharge d'indoxyle urinaire ;

« 5° Une diminution dans la quantité d'oxygène consommé total, sans abaissement parallèle de l'acide carbonique formé, d'où élévation du quotient respiratoire ;

« 6° Une élévation temporaire de la tension sanguine ;

« 7° A la suite de ces injections, j'ai observé encore, avec P.-Émile Weil, de profondes modifications dans les éléments figurés du sang.

« L'injection est suivie pendant quelques heures d'une leucolyse véritable, légère chez un individu sain, intense dans des infections s'accompagnant normalement de leucocytose.

« La diminution des leucocytes commence au bout d'une à deux heures et dure un temps variant d'un jour à deux. Elle est remplacée souvent par une augmentation secondaire du nombre des leucocytes, ou bien le retour à l'état antérieur se produit.

La destruction leucocytaire se fait aux dépens des polynucléaires neutrophiles ; en même temps, s'observe une augmentation des mononucléaires dont les formes volumineuses exerçant la fonction macrophagique apparaissent en quantité très grande. Quand le retour à l'état antérieur ou à un état normal survient, il n'est pas rare de voir apparaître ou augmenter l'éosinophilie.

« Le nombre des globules rouges ne paraît pas subir de notables modifications ; ces modifications sont dans la

limite des erreurs on sont susceptibles d'interprétations diverses. »

Ainsi l'injection sous-cutanée de cinq ou dix centimètres cubes de solution colloïdale métallique amène des réactions cliniques importantes. Si l'on considère la quantité infime de métal introduite ainsi dans l'organisme, les solutions les plus chargées employées contenant un dixième de milligramme par centimètre cube, on peut être surpris de l'intensité des effets produits par des doses qui peuvent paraître insignifiantes quand on les compare aux doses usuelles de la thérapeutique. M. Albert Robin dit à ce propos :

« Une des raisons qui rendent encore pour beaucoup de personnes, surtout parmi les médecins, les phénomènes catalytiques en quelque sorte mystérieux, c'est le manque de notions nettes relativement aux faits qui sont du ressort de la *chimie-physique*, branche toute nouvelle et mal connue.

« Habitué aux phénomènes très *volumineux*, si l'on peut dire, de la chimie ordinaire, où les substances agissent toujours par la *masse*, les médecins se trouvent embarrassés quand les phénomènes dépendent surtout de la *vitesse* de la réaction. On sait, en effet, que tout travail qui s'effectue sur une certaine quantité de matière a pour formule

$$T = \frac{mv^2}{2}$$

dans laquelle *m* indique la masse en action et *v* la vitesse du mouvement de cette réaction. En chimie ordinaire, la

masse est toujours importante, mais la *vitesse* est assez faible. Dans les faits qui sont d'ordre de la chimie-physique, au contraire, où il s'agit d'actions moléculaires, la masse est de peu d'importance, tandis que la vitesse prend des proportions énormes. On conçoit donc que le demi-produit d'une petite masse par le carré d'une vitesse considérable puisse prendre une très grosse valeur.

Seulement notre œil est facilement frappé par la *masse* tandis que la *vitesse* n'est pas appréciable à nos sens. C'est là ce qui explique l'étonnement des non-initiés à l'importance des phénomènes cynétiques, devant les phénomènes où des traces de substances, placées dans un état particulier au point de vue mécanique, produisent des effets énormes. »

Cette action des ferments métalliques est à proprement parler moins une action thérapeutique véritable s'attaquant directement à la maladie qu'une action stimulante des fonctions normales et des réactions naturelles de défense de l'organisme. C'est donc au plus haut degré une application de la thérapeutique naturiste d'Hippocrate.

D'ailleurs cette thérapeutique n'est-elle pas celle qu'emploie la sérothérapie? En injectant à un individu atteint d'une certaine maladie, le sérum d'un animal immunisé progressivement contre cette maladie par des injections du virus qui la produit, on n'a pas d'autre but que de fournir toutes faites à ce malade les antitoxines qu'il eut dû élaborer lui-même si l'invasion du mal, avait été assez lente et l'état général assez bon pour permettre à son organisme de réagir contre le principe morbide. Ainsi la sérothérapie agit en venant en aide à la *natura medica-*

trix, et elle le fait en employant des substances qui présentent une telle analogie avec les ferments métalliques qu'on a pu se demander « si les divers sérums ne doivent pas en partie leur action aux diastases hydratantes oxydo-réductrices qu'ils renferment, et, si cette hypothèse passait à l'état de fait, si les effets oxydo-réducteurs de celles-ci ne sont pas aussi fonction d'un métal dont il y aurait lieu de déterminer la nature et les proportions. »

C'est donc par leur action adjuvante des réactions vitales normales qu'agissent les ferments métalliques.

ARTICLE II. — *Action sur la formule hématique.*

Le phénomène le plus saillant qui suit l'injection des ferments métalliques est la leucolyse, plus ou moins considérable suivant les cas, mais qui ne manque jamais quand les ferments employés sont de bonne qualité.

La destruction des globules blancs met en liberté les oxydases et les catalases contenues dans les leucocytes.

Il semble en effet probable que les leucocytes du sang sont les principaux vecteurs des ferments oxydants de l'organisme. Certains auteurs comme M. le professeur Chantemesse et M. P. Portier soutiennent que le sérum sanguin n'en contient pas et que les oxydases sont contenues exclusivement dans le globule blanc et fabriquées par lui.

Cette question est controversée. MM. Abelous et Biarnès, notamment, pensent que les oxydases sont élaborées

dans les tissus et y existent indépendamment des leucocytes. Ils ont décrit leur globuline oxydase comme existant dans le sérum où elle serait principalement liée avec la fibrine. Comme conséquence elle imprégnerait tous les tissus, puisque la lymphe qui n'est qu'un exsudat des capillaires identique au sérum, baigne toutes les cellules.

M. Chantemesse au contraire pense que toutes les fois où on a trouvé des oxydases en dehors du sang — par exemple dans la vésicule biliaire (expériences de MM. Dastre et Floresco) ou dans la salive. — elles y avaient été apportées par les migrations des globules blancs et la diapedèse.

M. Portier a fait une série d'expériences pour montrer que ni les éléments du sérum — sérum globuline, fibrine et fibrinogène — ni les tissus de l'organisme n'avaient de pouvoir oxydant par eux-mêmes et que toutes les fois qu'ils présentaient ce pouvoir le fait devait être attribué à la destruction des globules blancs qui y étaient primitivement contenus.

Enfin pour M. Brandeburg, non seulement les ferments oxydants seraient localisés dans les leucocytes mais encore on pourrait distinguer entre les formes leucocytaires à ce point de vue, les polynucléaires seuls contenant des oxydases directes, tandis que les mononucléaires ne contiendraient que des oxydases indirectes. On voit combien est intéressante cette observation, au point de vue des ferments métalliques, puisque la leucolyse porte principalement sur les polynucléaires.

Quoi qu'il en soit et même en admettant que les ferments oxydo-réducteurs ne soient pas exclusivement

l'apanage des leucocytes, il ne semble pourtant pas contestable que ces organes n'en contiennent de grandes quantités et ne doivent en être considérés comme les principaux vecteurs.

La mise en liberté de ces oxydases détermine donc une puissante oxydation qui se traduit cliniquement par cette période des maladies appelée *phase critique*, dans laquelle l'organisme se libère des déchets qui l'encombrent et qui s'accompagne d'une augmentation considérable de tous les phénomènes d'excrétion.

Le fait que la leucolyse porte sur les polynucléaires corrobore encore l'importance de cette action, car cette espèce de leucocyte semble représenter les formes adultes les plus chargées de principes actifs.

Cependant les conclusions à tirer de l'observation clinique ne sont pas des plus nettes, car le parallélisme est loin d'être absolu entre la leucolyse et l'apparition des produits d'excrétion dans les urines.

M. Aldert Robin a fait, avec M. E. Weill, une série d'observations dont il tire les conclusions suivantes :

« On sait que divers auteurs, avec Horbackchewsky, ont voulu faire dériver l'acide urique des nucléines mises en liberté et décomposées dans l'organisme, à la suite de la destruction des globules blancs. On a souvent constaté, en effet, des variations parallèles entre une leucolyse ou la leucocytose et une augmentation de l'acide urique urinaire. C'est ainsi que les urines des leucémiques renferment ordinairement des quantités considérables d'acide urique. Dans la leucémie aiguë, où une infection surajoutée produisit une brusque leucolyse, Fraenkel a vu l'acide

urique s'élever dans un cas à 3 grammes et dans un autre à 8 gr. 72, malgré la diète lactée.

« Mais on s'est peu occupé de savoir si toutes les formes leucocytaires pouvaient donner naissance à l'acide urique ou si cette aptitude était dévolue à un seul groupe leucocytaire.

« Dans les cas précédents, c'est aux polynucléaires neutrophiles qu'il faudrait attribuer la genèse de l'acide urique, puisque c'est à leurs dépens que s'opère la leucolyse. Mais, dans les crises urinaires qui terminent les pyrexies, la leucolyse, pour être plus intense chez les polynucléaires, s'accomplit aussi aux dépens des autres formes leucocytaires. Et dans le cas de leucémie aiguë où la quantité d'acide urique dépassa 8 grammes en vingt-quatre heures (Fraenkel), le sang ne renfermait que des mononucléaires qui tombèrent de 120.000 à 3.000 par millimètre cube de sang. Donc, si l'acide urique et la destruction des globules blancs sont en rapport de dépendance, il semble que les mononucléaires, comme les polynucléaires, sont capables de lui donner naissance.

« D'autre part, il n'est pas évident que ces deux phénomènes — leucolyse et formation d'acide urique — soient liés d'une manière constante. Car, tandis que les nombreux agents médicamenteux cités dans la note précédente provoquent la leucolyse, beaucoup d'entre eux agissent peu sur l'élimination de l'acide urique.

« En outre, nous avons observé un cas de cancer stomacal où, sous l'action des ferments métalliques, il y eut une leucolyse très marquée, sans augmentation parallèle de l'acide urique.

« De tous ces faits, nous concluons que l'acide urique n'est pas uniquement sous la dépendance *immédiate et absolue* de la destruction leucocytaire, et que d'autres tissus peuvent lui servir d'origine, de concert avec les organes hémato-poiétiques. Toutefois, pour concilier des faits qui sont, en apparence, contradictoires, nous proposons l'hypothèse suivante :

« Les leucocytes sont, comme on le sait, des vecteurs de ferments organiques solubles, et ces ferments, mis en liberté par la leucolyse, manifestent leur action dans l'organisme, agissent comme hydratants et oxydo-réducteurs et sont les metteurs en train de la formation de l'urée et de l'acide urique.

« Nous avons vu plus haut que, chez un cancéreux, la leucolyse n'avait pas été génératrice d'acide urique, d'où l'hypothèse que, chez les cancéreux et les cachectiques, les leucocytes renferment peu de diastases, puisque leur destruction n'est pas suivie des effets par lesquels se révèle la libération de celles-ci.

« Quelle que soit la valeur de cette hypothèse, le fait qu'elle tente d'expliquer méritait d'être mis en lumière, puisqu'il comporte par lui-même une valeur diagnostique et pronostique. »

Nous verrons plus loin que nos observations personnelles ont donné des résultats analogues, c'est-à-dire que si fréquemment la décharge urinaire a accompagné la leucolyse, elle a cependant manqué dans plusieurs cas.

Ainsi la principale action des ferments métalliques est une action adjuvante de la réaction de défense par la mise en liberté des diastases oxydo-réductrices.

Mais les ferments n'ont-ils pas d'autre action thérapeutique ?

Nous avons vu la grande analogie de composition et d'action qui existe entre les ferments métalliques, les diastases et les sérums, d'une part, et les toxines, d'autre part. Ces corps sont, en réalité, bien semblables et de même ordre.

Dès le moment donc que les ferments métalliques présentent autant de rapports avec les toxines, rien d'étonnant qu'ils puissent agir sur elles directement à la manière des antitoxines. Inutile de dire que nous évoluons ici en pleine hypothèse ; néanmoins les résultats de la clinique semblent l'appuyer quelque peu, car les ferments métalliques paraissent réussir beaucoup mieux dans certaines maladies que d'autres et avoir une certaine spécificité qui n'existerait pas si leur action était purement générale.

Les expériences de Mme Siéber et de MM. Lumière et Chevrotier sur la neutralisation des toxines par les oxydases viennent encore à l'appui de cette idée. En montrant quelle puissance inhibitrice les oxydases possèdent sur les virus microbiques, elles nous donnent à penser que les ferments métalliques, ces corps si voisins d'elles, pourraient bien en avoir une semblable.

Les recherches de M. Albert Robin ont montré en effet, qu'un certain nombre de maladies étaient considérablement améliorées par l'emploi des ferments métalliques.

Dans une communication faite à l'Académie des sciences, il rapportait déjà 18 observations cliniques. Depuis, les ferments métalliques ont été employés cou-

ramment à la clinique thérapeutique de l'hôpital Beaujon, et il résulte de ces études qu'ils sont particulièrement efficaces dans la pneumonie simple, le rhumatisme articulaire aigu à complications cardiaques et les méningites non tuberculeuses.

Dans toutes ces maladies, l'emploi des ferments a pour effet de déterminer la crise favorable et de hâter la défervescence. C'est donc une ressource thérapeutique importante et d'autant plus précieuse qu'elle est fondée sur l'emploi de corps chimiques purs qui seront probablement avant peu préparés dans des conditions rigoureuses de conservation et de dosage :

« Il est bien évident, disent à ce sujet MM. Albert Robin et Bardet, que si nos conceptions se trouvent justifiées par l'expérience, les sérums bactériens et les préparations de levures diverses, qui ne seraient actives que par les produits zymasiques qu'ils renferment, gagneraient singulièrement à être remplacés par des préparations véritablement pharmaceutiques, à titre connu. Nous ne savons jamais ce qui existe dans les sérums, dont le mode de préparation exclut absolument tout dosage et dont la fabrication exige un contrôle des plus sévères sous peine de dangers réels.

« Les solutions colloïdales que nous avons essayées représenteraient déjà une amélioration, mais il n'y a pas de doute que leur préparation fera rapidement des progrès considérables aussitôt qu'elles seront entrées dans la pratique et que l'on pourra arriver à éviter les petits inconvénients signalés plus haut. »

CHAPITRE IV

Observations de MM. Albert Robin et P.-E. Weill.

Nous avons vu que d'après MM. Albert Robin et G. Bardet, l'une des actions les plus nettes des ferments est celle qu'ils ont sur la formule hématique, et qui se traduit par une leucolyse d'autant plus intense que l'individu en observation présentait une leucocytose plus marquée ; la diminution portant principalement sur les polynucléaires neutrophiles, tandis que les mononucléaires augmentaient.

M. le professeur Albert Robin a continué ses observations sur ce point avec M. le docteur P.-Emile Weill et en a publié le résultat dans le *Bulletin de thérapeutique* par une note que nous reproduisons ci-dessous :

« Les injections sous-cutanées de ferments métalliques, en particulier les solutions électrolytiques d'or, déterminent de profondes modifications du côté des éléments figurés du sang.

« D'une façon générale, l'injection est suivie d'une leucolyse, qui commence au bout d'une à deux heures, pour se prolonger un temps variable, et qui ne persiste après vingt-quatre heures qu'exceptionnellement. Légère chez un individu sain dans le nombre des globules blancs est

normal, la leucolyse est souvent intense dans les infections s'accompagnant de leucocytose. Nous ignorons ce que fait l'injection, au cours des infections qui provoquent de la leucopénie sanguine, comme la fièvre typhoïde.

« A la leucolyse succède, soit une leucocytose secondaire, d'ordinaire peu marquée quantitativement, soit le retour à l'état d'équilibre antérieur.

« La destruction leucocytaire se fait aux dépens des polynucléaires neutrophiles surtout, et accessoirement aux dépens des lymphocytes. Cependant, les grands mononucléaires et les macrophages se montrent avec abondance dans le sang. Secondairement, les polynucléaires réapparaissent. Quand le retour à l'état antérieur ou à la normale survient, il n'est pas rare de voir se produire ou augmenter l'éosinophilie.

« Les globules rouges ne semblent pas subir de grandes modifications. Les injections auraient plutôt une tendance à diminuer leur nombre, mais les différences constatées sont variables, minimales, dans la limite des erreurs, et susceptibles de recevoir diverses interprétations.

« Comme exemple des modifications précédentes, voici les examens hématologiques faits chez deux malades, avant l'injection, puis immédiatement après et répétés ensuite pendant plusieurs jours.

« Malgré des différences de détail, les modifications sont dans l'ensemble, très comparables chez ces deux malades atteints d'affections très différentes (rhumatisme articulaire aigu et cancer stomacal). Nous avons préféré donner ces analyses plutôt que celles d'individus normaux, parce que,

chez ces derniers, les variations, quoique de même ordre, sont infiniment moins marquées.

« Les injections de ferments métalliques ont donc une action profonde sur le sang et les organes hématopoiétiques. Cette action se manifeste surtout sur la série leucocytaire et se montre faible sur la cellule rouge.

I

A..., 25 ans Rhumatisme articulaire aigu	Hématies	Leucocytes	Polynucléaires	Mononucléaires	Grands mononucléaires	Macrophages	Eosinophiles
13 octobre	3.440.000	10.000	73	17	7	3	»
14 octobre Examen 1 h. après l'injection	3.110.000	5.600	76	10,5	10,5	7	»
15 octobre	3.020.000	9.600	64,5	»	4	14	1,5
17 octobre	3.170.000	8.000	72,5	2	13	11	1,5

« On sait l'importance des réactions leucocytaires dans la défense de l'organisme contre les infections et les intoxications. Nul doute qu'une partie des effets causés par les ferments métalliques ne provienne de leur action sur les leucocytes.

D'ailleurs, d'autres substances chimiques se comportent de la même manière lorsqu'on les fait pénétrer dans le corps

humain ou animal, soit par ingestion, soit par injection. Wilkinson a montré que diverses substances, entre autres la pilocarpine, l'atropine, la digitale, le salicylate de soude, la quinine, etc., suscitent, après une courte phase d'hypo-leucocytose, une hyperleucocytose avec polynucléose. »

« Les anesthésiques, tels que l'éther, le chloroforme, possèdent la même action.

B., 48 ans Cancer de l'estomac	Hématies	Leucocytes	Pluralité	Mononucléaires	Grands mononucléaires	Macrophages	Eosinophiles
12 octobre	1.950 000	17.600	78	11	5	6	»
13 octobre	»	18.400	80	7,2	4,8	8	»
14 octobre Examen 2 h. après l'injection.	2.095.000	10.400	66	1,6	14,8	17,6	»
15 octobre	1.960.000	9.600	75,2	8,4	14	2,4	»
17 octobre	2.050.000	20.000	82	2	8,5	7	0,5

« Enfin M. Bize, qui a étudié dans sa thèse les modifications du sang après injection des sérums antidiphthérique et anti-streptococcique, écrit dans ses conclusions : « Les injections de ces sérums produisent généralement une chute rapide des leucocytes, suivie après un temps variable d'une hyperleucocytose qui n'atteint pas ordinairement le niveau primitif. »

Il est intéressant de constater que ces deux sérums antitoxiques modifient de même façon l'équilibre leucocytaire et que les ferments métalliques possèdent, à ce point de vue, les mêmes propriétés. »

Nous allons rapporter maintenant les observations personnelles que nous avons faites au laboratoire de la clinique thérapeutique de l'hôpital Beaujon, pour vérifier et compléter les faits rapportés par les auteurs qui précèdent.

CHAPITRE V

Observations personnelles.

ARTICLE I. — *Technique.*

Nous avons fait deux séries d'expériences, l'une expérimentale et l'autre clinique. Nous commencerons par exposer la technique que nous avons suivie.

Numérations. — Les numérations ont été faites pour les observations de laboratoire avec l'hématémètre de Hayem-Nachet et pour les observations cliniques avec celui de Thoma-Zeis.

Pour les numérations de globules rouges faites avec l'appareil de Nachet, nous prenions deux millimètres cubes de sang que nous diluions dans l'éprouvette avec 500 millimètres cubes du sérum suivant :

Solution de sulfate de soude pesant 1020°.	100 cmc.
Formol.....	1 cmc.

La goutte une fois placée dans la cellule nous comptons les hématies dans un certain nombre de carrés et trouvons le chiffre par millimètre cube au moyen de la table jointe à l'instrument.

Pour les leucocytes nous employons le procédé de

M. Hallion, c'est-à-dire qu'après avoir fait, avec la pipette une prise de 20 millimètres cubes de sang nous la mélangions dans l'éprouvette avec 500 millimètres cubes de sérum acétique à 2 p. 100.

Nous comptons ensuite les leucocytes dans 32 grands carrés, et le chiffre trouvé multiplié par 100 nous donnait le nombre de globules blancs par millimètre cube de sang.

Nous avons fait plusieurs expériences pour vérifier notre technique instrumentale. Les différences trouvées ont été faibles toutes les fois que nous avons fait plusieurs numérations sur la même prise de sang, car le plus grand écart a été de 800. Nous verrons tout à l'heure qu'il n'en est pas de même quand on opère sur des prises de sang différentes.

Pour les numérations cliniques faites avec l'hématémètre de Thoma-Zeiss, nous procédions ainsi : pour les globules rouges, nous prenions un millimètre cube de sang dilué dans 100 millimètres de sérum au sulfate de soude, dans la pipette ; pour les leucocytes, nous nous servions de l'autre pipette permettant de faire la dilution au 1:10 avec le sérum acétique. Nous comptons les globules dans un nombre suffisant de carrés et le nombre par millimètre cube nous était donné par la formule

$$X = \frac{4.000 \times t \times n}{c},$$

dans laquelle t est le titre de la dilution, n le nombre des globules comptés et c le nombre de carrés dans lesquels on les a comptés.

Ce procédé nous a donné des approximations à peu près de même ordre que la méthode de Hayem, mais il nous semble plus pratique au lit du malade.

Pourcentage. — Le pourcentage des différentes variétés de leucocytes a été fait de la même façon pour la clinique et l'expérimentation.

A chaque piqûre, nous prenions trois plaques, et, suivant la technique de M. Marcel Labbé, la première était fixée au sublimé iodé et colorée au triacide d'Erlich ; la seconde était fixée à l'alcool-éther et colorée à l'hématéine éosine ; la troisième était fixée à l'acide chromique et coloré au bleu de Unna.

Le pourcentage était fait sur 300 leucocytes sur l'une des plaques, généralement celle colorée au triacide, sur laquelle la distinction des neutrophiles était le plus facile. C'est, en effet, la question qui nous intéressait le plus, et l'erreur la plus fréquente est de confondre un polynucléaire neutrophile avec un mononucléaire à noyau multilobé, ce qui est impossible avec le triacide qui rend apparentes les granulations des neutrophiles. Cependant, dans quelques prises de sang où la plaque à l'hématéine éosine était incontestablement meilleure, nous avons fait la numération sur cette plaque.

Les deux autres plaques servaient, en tous cas, de contrôle, principalement pour les acidophiles par l'hématéine éosine et les mastzellen par le bleu de Unna.

Prises de sang. — Dans toutes nos observations, autant cliniques qu'expérimentales, nous avons fait toujours au moins une prise de sang immédiatement avant l'injection, une seconde deux heures environ après, une troi-

sième six heures après et une quatrième le lendemain matin.

A chaque prise de sang, nous prenions trois plaques, ainsi que nous l'avons dit plus haut.

Mais nous sommes obligé de nous étendre un peu sur la technique de ces prises de sang, surtout dans l'expérimentation, à cause des difficultés résultant de la variation de la leucocytose chez le lapin, sur lequel ont porté toutes nos expériences.

En effet, les deux animaux de laboratoire qui se prêtent le mieux pratiquement aux observations multiples nécessaires à l'analyse du sang sont le lapin et le cobaye.

Or, d'après Kurloff, qui a étudié la formule leucocytaire du cobaye, les variétés de globules blancs de cet animal sont notablement différentes de celles de l'homme. C'est ainsi que les granulations des neutrophiles se teignent non seulement par le triacide, mais aussi par l'éosine, ce qui leur a fait donner le nom d'amphophiles ; de plus, leurs noyaux sont beaucoup plus divisés que chez l'homme. Enfin, il existe une variété de leucocytes dits nigrosinophiles qui n'ont pas d'analogue chez l'homme. Nous avons pensé que ces différences étaient trop grandes pour que l'on puisse tirer d'observations sur le cobaye des indications utiles pour la leucocytose de l'homme.

Les formes leucocytaires du lapin sont semblables à celles de l'homme. Mais l'observation est rendue difficile chez cet animal par les variations énormes et rapides de cette leucocytose suivant les influences les plus diverses chez le même animal.

Chez des animaux différents les variations vont de

8.800 à 13.000, suivant Talgvis et Villebrand : de 8.500 à 10.900, suivant Courmont et Montagard, et beaucoup plus suivant Besançon et Labbé. G. Bize cite comme chiffres extrêmes 4.550 et 16.120 ; pour nous, les différences ont, en général, oscille entre 4.400 et 13.300 ; pourtant, nous avons trouvé une fois 20.800.

Il est donc absolument indispensable d'établir la formule leucocytaire de chaque lapin avant de faire l'injection.

Mais même chez le même animal les variations sont considérables d'un jour à l'autre. Voici ces variations chez un même lapin pendant cinq jours, suivant G. Bize.

19 mai: . . .	6.800.
21 —	8.800.
23 —	10.800.
24 —	12,400.
27 —	8.800.

Sur un autre lapin les différences ont été de 3.600 à 23.000.

Courmont et Nicolas ont constaté des différences sur le même lapin au même moment en faisant les piqûres à deux endroits différents ; ainsi la piqûre à la pointe de l'oreille peut donner des chiffres très élevés, tandis que la piqûre à la base donne des chiffres très bas.

Nous avons constaté nous-mêmes que les piqûres faites en des endroits différents ne donnaient pas de résultats comparables.

Le plus léger traumatisme fait varier en quelques heu-

res la leucocytose par suite de l'afflux des leucocytes vers le point traumatisé. Dans la même journée un repas abondant amène de l'hyperleucocytose.

Voici les chiffres que nous avons eus sur un lapin.

Avant le repas. . . .	6.200.
Une heure après. . . .	7.500.
Deux heures.	8.800.
Huit heures.	7.800.

Enfin d'un jour à l'autre les numérations ne sont pas comparables par suite des différences considérables résultant de la façon dont l'animal a été nourri, de l'inflammation plus ou moins grande consécutive aux piqûres ou à l'injection, enfin de causes souvent inconnues résultant de son état général.

Donc pour avoir des résultats comparables il faut s'entourer de précautions minutieuses et notamment :

1^o S'assurer, si on fait par exemple la piqûre le matin, que l'animal a eu à manger suffisamment la veille et n'a rien pris depuis douze heures, de façon qu'il ne soit ni en inanition, ni en pleine digestion:

2^o Placer suivant le conseil d'E. Weill l'animal en observation pendant au moins dix minutes à une température toujours la même, afin de se trouver dans les mêmes conditions de vaso-dilatation.

3^o Opérer toujours identiquement de même en procédant aux piqûres.

4^o Faire la première piqûre, celle avant l'injection, en un point de la veine marginale situé à peu près au milieu

de l'oreille, et la seconde, deux heures après, en un point symétrique de l'autre oreille. Ces deux piqûres en effet sont les plus importantes puisqu'elles mesurent la leucolyse et on se trouve ainsi dans les meilleures conditions pour qu'elles soient comparables.

Nous croyons en effet que dans ces conditions les deux premières piqûres donnent des résultats exacts : quel que soit le soin apporté aux suivantes, tant de causes peuvent faire varier la leucocytose en quelques heures que nous croyons qu'on ne peut considérer leurs indications que comme approximatives. Elles sont néanmoins intéressantes car on peut dégager une indication générale de leur ensemble, et de plus elles sont indispensables à l'établissement de la formule leucocytaire.

Prises de sang en clinique. — La leucocytose chez l'homme, bien que sujette à des variations importantes est cependant d'une fixité bien supérieure à celle des petits animaux de laboratoire.

Pourtant beaucoup d'observateurs ont constaté des différences importantes dans les prises de sang effectuées sur le même individu à quelques heures de distance et même sur deux prises effectuées au même moment en deux endroits différents.

Ils en ont conclu que les faibles différences dans la leucocytose doivent être négligées ; Billesig par exemple pense qu'on ne doit pas tenir compte de celles inférieures à 3.000 globules.

Nous croyons ce chiffre beaucoup trop élevé ; en tout cas il est indispensable de tenir compte du chiffre primitif de la leucocytose et d'estimer le minimum négligeable

proportionnellement à ce chiffre. Nous pensons que l'on peut admettre la proportion de 10 p. 100 donnée par G. Bize.

En outre et indépendamment de sa grandeur, le sens de la variation a une incontestable importance dans l'étude spéciale qui nous occupe.

Ainsi, lorsque nous constatons toujours et sans exception deux heures environ après l'injection une diminution tantôt faible, tantôt considérable, mais constante; nous sommes autorisés à en conclure à une action leucolytique pouvant varier d'intensité suivant les circonstances, mais bien caractérisée.

Injectons. — Les injections expérimentales ont toutes été faites avec les solutions colloïdales préparées par M. G. Bardet pour le laboratoire de M. Albert Robin et conservées en ampoules.

Nous injectons avec une seringue de Pravaz un centimètre cube de solution dans le tissu cellulaire sous-cutané du pli de l'aîne.

Les injections cliniques ont été faites en majeure partie avec les solutions précédentes (argent et palladium) et quelques-unes avec un échantillon d'or colloïdal que M. Henry avait bien voulu nous fournir.

On injectait dix centimètres cubes des solutions de M. Bardet en injections intra-musculaires profondes en plein muscle fessier, sauf indications spéciales.

La solution colloïdale d'or de M. Henry étant, d'après les indications données, beaucoup plus concentrée, on en injecta la première fois un demi-centimètre cube et les autres fois un centimètre cube de la même façon.

ARTICLE II. — *Observations expérimentales.*

OBSERVATION I. — Décembre 1905. Injection de un centimètre cube de palladium.

Prise de sang	Dates et heures				
	12. 2 h. Avant	2 h. 30 Injection	4 h. 1 h. 1/2 après	9 h. 30 7 h. après	13. 11 h. 30 32 h. après
G. rouges.	7.440.000	»	7.314.000	»	6.820.000
G. blancs.	7.400	»	4.400	6.500	9.000
Neutro....	46	»	22	55	»
Lympho..	47	»	37	11	»
Moy. mon.	17	»	20	15	»
Gr. mono.	49	»	13	5	»
Acido.....	4	»	8	3	»
Baso.....	»	»	»	»	»

OBSERVATION II. — Décembre 1905. Injection de un centimètre cube de palladium.

Prise de sang	Dates et heures				
	21. 10 h. 15 Avant	10 h. 25 Injection	12 h. 25 2 h. après	7 h. 3 h. 1/2 apr.	22. 10 h. 23 h. 1/2 apr.
G. rouges.	4.557.000	»	4.619.000	»	4.061.000
G. blancs.	8.100	»	5.000	6.400	5.500
Neutro....	62	»	47	»	69
Lympho..	14	»	19	»	16
Moy. mon.	40	»	8	»	7
Gr. mono.	7	»	4	»	7
Acido.....	6	»	1	»	»
Baso.....	1	»	4	»	»

OBSERVATION III. — Décembre 1905. Injection de un centimètre cube de palladium.

Prise de sang	Dates et heures				
	24, 11 h. Avant	11 h. 20 Injection	2 h. 15 2 h. après	10 h. 15 11 h. après	25, 11 h. 24 h. après
G. rouges.	»	»	»	»	»
G. blancs.	10.100	»	6.800	8.700	6.000
Neutro....	68	»	67	72	55
Lympho..	22	»	22	20	32
Moy. mon.	6	»	7	4	6
Gr. mono.	4	»	3	3	7
Acido.....	»	»	»	»	»
Baso.....	»	»	1	1	»

Le lapin qui a servi pour cette injection, et qui était d'une maigreur extrême, est mort le 3 janvier (dix jours après), pendant que nous étions absent, ce qui a empêché d'en faire l'autopsie.

OBSERVATION IV. — Janvier 1906. Un centimètre cube de palladium.

Prise de sang	Dates et heures				
	6, 11 h. 30 Avant	Midi Injection	3 h. 3 h. après	10 h. 10 h. apr.	7, 9 h. 40 22 h. apr.
Gl. blancs..	9.800	»	7.900	8.400	9.600
Neutro.....	35	»	38	»	31
Lympho....	34	»	51	»	55
Moy. mono.	26	»	11	»	9
Gr. mono..	5	»	5	»	4
Acido.....	»	»	»	»	1
Baso.....	»	»	»	»	»

A partir de cette observation, comme nous avons constaté que les variations obtenues dans les numérations de globules rouges étaient moins grandes que les limites des erreurs expérimentales, nous n'avons plus tenu compte dans les observations sur l'animal.

OBSERVATION V. — Janvier 1906. Un centimètre cube de palladium.

Prise de sang	Dates et heures			
	17, 3 h. Avant	3 h. 15 Injection	5 h. 15 2 h. après	18, 9 h. 18 h. apr.
Globules blancs..	7.200	»	5.700	5.500
Neutro.....	57	»	56	71
Lymphocytose...	49	»	29	17
Moyens. monon..	7	»	13	5
Grands monon...	5	»	2	4
Acido.....	2	»	»	3
Basoph	»	»	»	»

En même temps que nous faisons une injection sur ce lapin nous faisons une injection d'eau distillée sur un lapin témoin.

Prise de sang	Dates et heures			
	17, 3 h. Avant	3 h. 15 Injection eau distillée	5 h. 30 2 h. après	18, 9 h. 18 h. apr.
Globules blancs..	6.400	»	6.500	4.200
Neutro.....	53	»	50	61
Lymphocytose...	45	»	16	11
Moyens monon ..	10	»	14	10
Grands monon...	21	»	28	17
Acido.....	1	»	»	1
Basoph	»	»	»	»

Ces deux lapins n'ont pas mangé depuis le 16 au soir jusqu'au 18 à l'heure où l'on a pris le sang.

OBSERVATION VI. — Février 1906. Injection de 1 centimètre cube de solution d'argent.

Prise de sang	Dates et heures			
	9, 9 h. 45 Avant	10 h. Injection	1 h. 1/2 3 h. après	10, 11 h. 25 h. apr.
Globules blancs.	20.800	»	9.600	11.500
Neutro.....	54	»	48	65
Lympho.....	17	»	20	17
Moyens monon..	18	»	17	11
Grands monon..	9	»	12	6
Acido.....	1	»	3	2
Baso.....	1	»	»	»

OBSERVATION VII. — Février 1906. Injection de 1 centimètre cube de solution d'argent.

Prise de sang	Dates et heures				
	10, 9 h. 30 Avant	10 h. Injection	midi 2 h. apr.	4 h. 6 h. après	12, 11 h. 23 h. apr.
Glob. blancs...	8.600	»	6.200	7.400	8.000
Neutro.....	63	»	50	»	72
Lympho.....	11	»	13	»	14
Moyens monon..	11	»	16	»	6
Grands monon..	13	»	20	»	6
Acido.....	2	»	1	»	2
Baso.....	»	»	»	»	»

ARTICLE III. — *Observations cliniques.*

Observations I et II. — Jean M..., 16 ans et demi, rhumatisme articulaire aigu, entré le 21 février 1906.

A son entrée, les douleurs datent de douze jours. Elles sont sourdes dans les articulations des deux jambes. Cœur rapide arythmique, très sourd. Pouls 96. respirations 26. Pas de fièvre.

24 février. — Première injection : 10 centimètres cubes d'argent (Bardet).

25. — Léger frottement péricardique et prolongement du premier bruit à la pointe.

Pas de réaction urinaire.

26. — Dès le 26, amélioration générale avec disparition progressive des douleurs et diminution des phénomènes cardiaques.

6 mars. — Le malade semblait près de guérir complètement quand, le 6 mars, une légère poussée fébrile avec herpès labial nécessite une nouvelle injection d'argent, qui est suivie d'une amélioration générale avec disparition des douleurs dans les articulations prises.

20. — Elle se maintient jusqu'au 20 mars, où se produit une troisième poussée douloureuse, celle-ci dans les articulations des poignets et des doigts de la main.

20. — Troisième injection de palladium (G. Bardet).

21. — Pas de réaction urinaire ni d'amélioration. Les douleurs augmentent.

22. — Quatrième injection de palladium. A cette date, la main, l'épaule droite et la hanche gauche sont prises. Frottement péricardique très net, léger souffle systolique à la pointe, bruits très sourds.

23. — Diminution de tous les symptômes. Le frottement

péricardique et les douleurs des doigts persistent seuls. Forte réaction de l'indoi: Pas d'albumine ni d'acide urique.

24. — Cinquième injection de palladium.

25. — Le lendemain, 25, grande amélioration; sixième et dernière injection le 26. L'amélioration se maintient et, le 19 avril, le malade part à Vincennes, toutes les douleurs ayant disparu. Il reste seulement un très léger souffle systolique à la pointe.

Nous avons fait l'examen du sang pendant les deux injections des 22 et 24 mars; en voici les résultats:

OBSERVATION I. — Injection de 10 centimètres cubes de la solution de palladium du laboratoire (G. Bardet).

Prise de sang	Dates et heures				
	22, 9 h. Avant	9 h. 10 Injection	11 h. 40 2 h. après	5 h. 205 8 h. après	23, 11 h. 25 h. après
Hématies	4.112.000	»	3.848.000	»	3.836.000
Leucocytes . . .	6.400	»	3.600	5.800	7.200
Neutro.	77	»	52.7	74	80
Lympho	11.3	»	17	15.3	12.3
Monon.	10.3	»	29	17.7	7.3
Acido.	1.4	»	1.3	2	»
Baso.	»	»	»	»	0.4

Cette injection donne un faible résultat urinaire; seulement un peu d'indican dans les dernières urines des vingt-quatre heures.

OBSERVATION II. — Même solution.

	Dates et heures				
Prise de sang	24, 10 h. 45	11 h.	2 h. s.	6 h. s.	25, 10 h.
	Avant	Injection	3 h. après	7 h. après	23 h. après
Hématies	3.990.000	»	3.885.000	»	3.863.000
Leucocytes . . .	8.800	»	4.900	5.200	7.600
Neutro.	82	»	71.6	72	75
Lympho	10.3	»	7.4	5.6	7.3
Monon.	6.7	»	20.3	21	16
Acido.	1	»	0.7	2.4	1.7

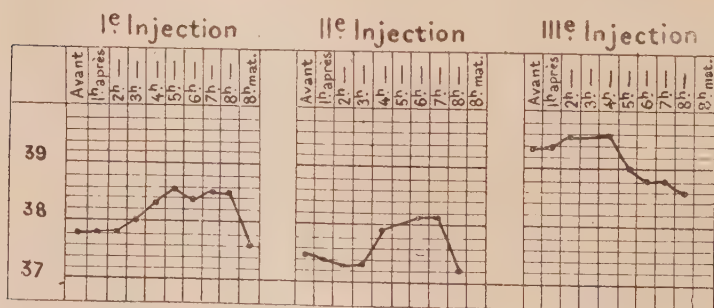


Fig. 1.

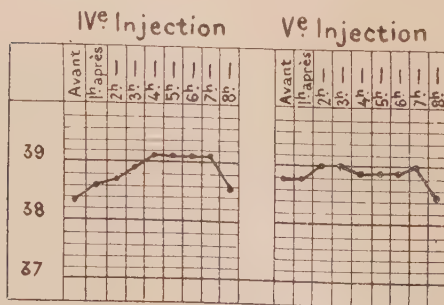


Fig. 1₂

Voici les courbes thermiques prises d'heure en heure pour chaque injection pendant les vingt-quatre heures :

Observation III. — Stéphanie B..., 56 ans, domestique. Entré le 13 mars 1906, salle Axenfeld, lit 21. Péritonite tuberculeuse.

En entrant, la malade se plaint de douleurs dans le ventre, nausées, céphalalgie, fièvre peu intense. L'auscultation révèle une tuberculose pulmonaire au second degré peu avancée du sommet gauche.

Mise au traitement général, la malade a une poussée fébrile le 18, qui diminue les jours suivants. Mais comme sa température reste au-dessus de la moyenne et que la malade se plaint d'insomnie, on pratique, le 23 mars, une injection de 10 centimètres cubes de palladium, dont voici l'examen sanguin et la courbe thermique :

	Dates et heures					
	23, 9 h. 30	11 h. 30	2 h. 30	5 h. 15	24, 2 h.	6 h.
Prise de sang	- Avant	Inject. pal.	3 h. après	6 h. après	28 h. apr.	32 h. apr.
G. rouges.	4.224.000	»	3.392.000	»	»	»
G. blancs.	10.600	»	7.600	5.200	3.364	4.600
Neutro...	79	»	84	81	»	94
Lympho.	3	»	2	8	»	2
Monon...	48	»	13	11	»	4
Baso.....	»	»	1	»	»	»

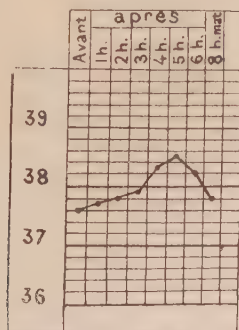


Fig. 2

Le nombre des différentes variétés leucocytaires par millimètre cube de sang est pour chaque prise de sang :

	Neutrophiles	Lymphocytes	Mononucléaires
Avant	8.374	318	1.944
3 heures après....	6.384	152	988
6 —	4.212	416	574
32 —	4.324	92	184

Il n'y eut pas d'amélioration sensible après cette injection ; cependant la malade dit mieux dormir.

Le dimanche matin, le pouls parut rapide et filant ; mais, le soir, il était mieux frappé ; l'état général ne semblait pas mauvais, les douleurs du ventre ayant diminué, et rien ne faisait prévoir une terminaison fatale, quand, le lundi 26 au matin, la malade mourut presque subitement sans agonie.

Voici la courbe de températures :

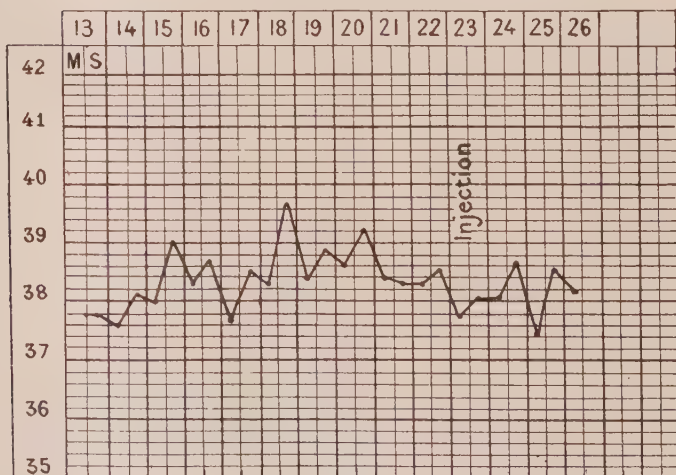


Fig. 3

OBSERVATIONS IV, V, VI. — Joseph F..., chauffeur, entré le 26 mars 1906, salle Louis-Trabuchi, lit 16.

Il présente des douleurs vives dans les pieds, les poignets et l'épaule gauche ; de l'ictère, avec matières colorantes de la bile dans l'urine ; albuminurie légère avec diaphragme d'acide urique ; le foie déborde de deux travers de doigt les fausses côtes et est sensible à la pression ; le rythme cardiaque est légèrement embryocardique ; bruits un peu sourds, premier temps légèrement prolongé à la pointe, pas de frottement net. Pouls, 96 ; respirations, 28.

Diagnostic : Rhumatisme articulaire aigu. Ictère. Myocardite.

27 mars. — Première injection de palladium.

28. — Diminution des symptômes cardiaques, mais augmentation des douleurs. 4 grammes de salicylate de soude. Nitrate d'urée et acide urique en quantité.

30. — Deuxième injection de palladium.

31. — Amélioration. Rythme embryocardique. Bruits mieux frappés. Pouls, 120. Respirations, 26. Réaction urinaire abondante.

1^{er} avril. — Troisième injection de palladium.

2. — Diminution des douleurs. Frottement péricardique énorme. Nitrate d'urée très abondant dans tous les verres ; culot énorme d'acide urique dans le dernier.

3. — Traces de matières colorantes de la bile dans l'urine. Douleurs moindres, symptômes cardiaques pareils.

Quatrième injection de palladium.

4. — Réaction urinaire moins abondante.

Etat général le même.

5 avril. — Injection d'un demi-centimètre cube de la solution d'or colloïdal de M. Henry (5^e injection).

6. — Nitrate d'urée dans tous les verres ; acide urique dans le dernier, mais en quantité plus faible que dans les injections précédentes. Même frottement, légère poussée douloureuse dans le bras et l'épaule droite.

7 et 8. — Diminution du frottement.

9. — Sixième injection. Un centimètre cube d'or Henry.

10. — Grande amélioration qui se maintient. Les douleurs et les symptômes cardiaques diminuent rapidement, et le 22 avril le malade sort complètement guéri sans aucune trace de sa péricardite.

Ci-dessous la courbe thermique pendant la durée de la maladie et les températures prises d'heure en heure après chaque injection.

L'examen du sang a été fait sur les deuxième, quatrième et cinquième injections. Voici les résultats :

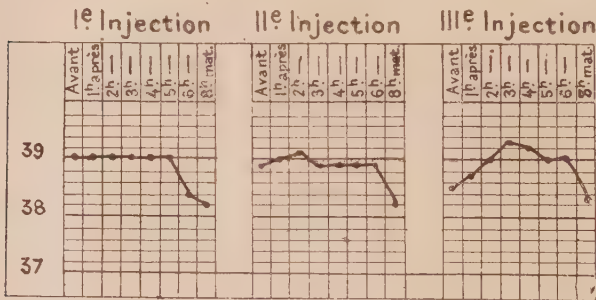


Fig. 5₁

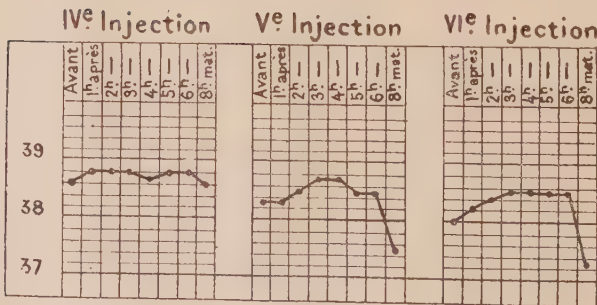


Fig. 5₂

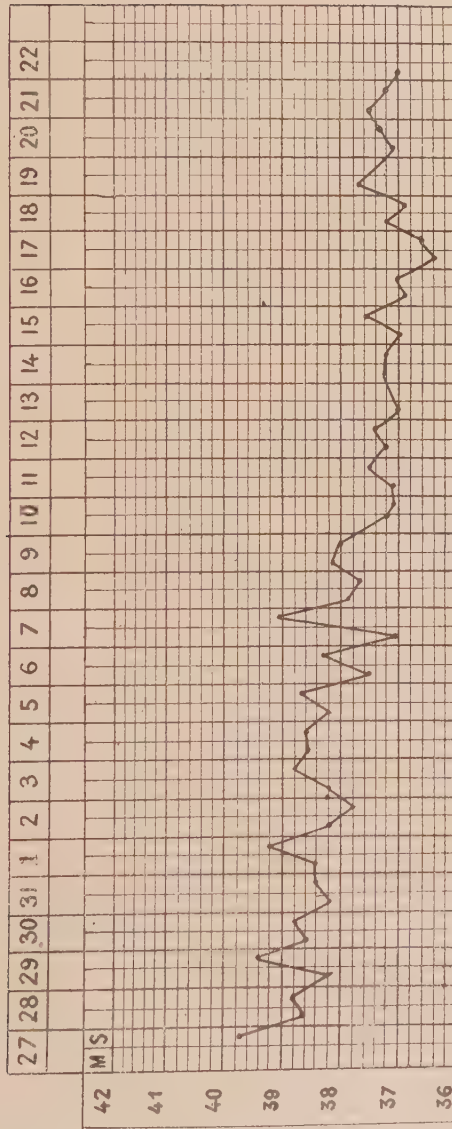


Fig. 4

Observation IV. — Deuxième injection : 10 centimètres cubes de palladium (Bardet), 30 mars 1906.

Prise de sang	Dates et heures				
	30, 11 h. Avant	11 h. 30 Injection	3 h. 4 h. après	7 h. 7 h. après	31, 3 h. 28 h. après
Leucocytes...	15.200	»	14.200	15 100	16.600
Neutro.....	78.3	»	64	»	81.3
Lympho.....	10.3	»	15.6	»	7.6
Monon.....	11.4	»	20.4	»	10
Acido.....	»	»	»	»	0.4
Basop	»	»	»	»	»

Observation V. — Quatrième injection. 3 avril. Même solution.

Prise de sang	Dates et heures				
	3, 10 h. Avant	11 h. 30 Injection	2 h. 2 h. 1/2 ap.	5 h. 6 h. après	4, 11 h. 24 h. après
Leucocytes...	12.200	»	19.900	11.400	16.800
Neutro.....	82.3	»	72	74.3	85
Lympho.....	7.7	»	12	12	8
Monon.....	10	»	15.6	12.7	6.3
Acido.....	»	»	»	1	»
Basop	»	»	0.4	»	0.7

Observation VI. — Cinquième injection. Avril. Demi-centimètre cube or Henry.

Prise de sang	Dates et heures				
	5, 10 h. Avant	10 h. 30 Injection	1 h. 2 h. 1/2 ap.	6 h. 7 h. 1/2 ap.	6, 11 h. 25 h. après
Leucocytes...	18.500	»	17.400	19.200	21.400
Neutro	75	»	65.3	»	70
Lympho	10.6	»	12.4	»	7.3
Monon.....	12	»	22	»	11.7
Acido.....	2.4	»	0.3	»	3
Basop	»	»	»	»	»

Les injections, chez ce malade, ont presque toutes donné une réaction urinaire énorme ; en voici le détail :

Première injection. Beaucoup d'acide urique. Décharge d'urée. Albumine en moins grande quantité qu'à l'entrée.

Deuxième injection. Beaucoup de nitrate d'urée dans les verres de la journée. pas dans celui de 8 heures du matin. Peu d'albumine.

Troisième injection. Quantité énorme de nitrate d'urée dans tous les verres ; acide urique également, mais surtout dans le dernier, où il y en a en quantité. Très peu d'albumine.

Il y avait un peu de nitrate d'urée dans le premier verre (avant l'injection).

Quatrième injection. Nitrate d'urée dans tous les verres ; acide urique dans le dernier. Pas d'albumine.

Cinquième injection. Nitrate d'urée et acide urique, mais en moins grande quantité. Pas d'albumine.

Sixième injection. Pas de réaction urinaire.

OBSERVATION VII. -- Justin L..., crémier. Entré le 27 mars. Otite catarrhale aiguë.

Malade depuis quinze jours. Début par un coryza, puis maux de tête, bourdonnements, surdité, pas d'otorrhée.

Anorexie, langue sale, faiblesse. diarrhée, prostration. Albumine dans les urines. Rien du côté du cœur.

Traitement : Pyramidon. Naphtol en gargarisme. Quinine.

Le 28 mars, première injection (palladium) qui donne une grande décharge d'acide urique. Amélioration ; mais les bourdonnements continuent, ainsi que l'albuminurie.

Le 30 mars, deuxième injection de palladium.

Le lendemain, un peu d'acide urique et d'urée et pas d'albumine. Les bourdonnements ont diminué, mais la faiblesse persiste.

Le 3 avril, crise de polyurie ; l'albumine a complètement disparu, la surdité également, mais les bourdonnements persistent.

Le 4 et le 5, on donne deux doses de thiosinamine qui font disparaître complètement les bourdonnements, et le 11 le malade sort complètement guéri.

L'examen du sang a été fait sur la deuxième injection. Malheureusement, les plaques ont été perdues par un accident de laboratoire, ce qui a empêché de faire le pourcentage.

Date	Heures	Prises de sang	Leucocytes
30	1 h. 30 s.	Avant	10.400
	2 h. 30 s.	Injection	»
	4 h. s.	2 h. 1/2 après	5.500
31	4 h. s.	26 h. 1/2 après	6.800

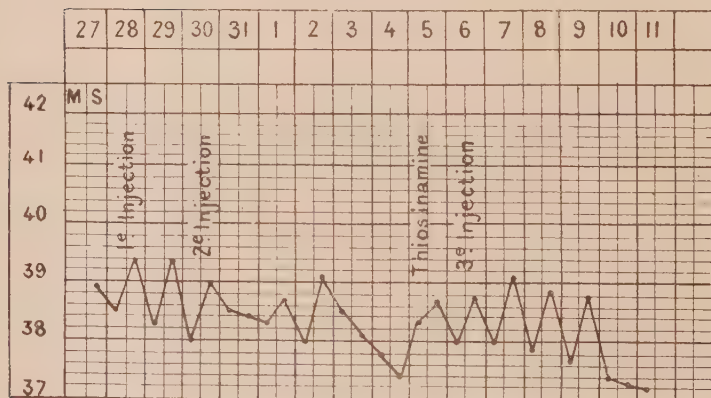


Fig. 6

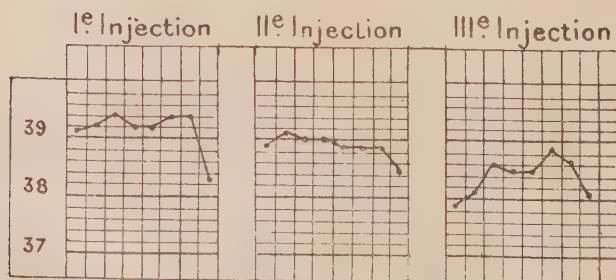


Fig. 7

OBSERVATION VIII. — Joséphine B..., 45 ans, domestique. Entrée le 24 mars. Splénomégalie.

Se plaint, à son entrée, de faiblesse, inappétence, insomnie, maux de tête et d'estomac.

Pas de fièvre. On ne trouve à l'inspection d'autre signe physique qu'une rate très grosse.

L'examen du sang montre une anémie extrême avec très peu de leucocytes également.

Une injection, faite le 7 avril, n'ayant donné aucun résultat, la malade est mise au traitement par les rayons X.

Son état reste stationnaire avec une légère tendance à l'amélioration jusqu'au 23 avril, où elle part au Vésinet.

Examen du sang le 30 mars : Leucocytes, 3.300 ; globules rouges, 2.880.000. Formule : Neutrophiles, 70 ; lymphocytes, 19 ; mononucléaires, 16 , éosophiles, 4.

Examen au moment de l'injection : Demi-centimètre cube or Henry.

Prise de sang	Dates et heures				
	7, 10 h. Avant	10 h. 10 Injection	10 midi 2 h. après	5 h. 6 h. après	8, 11 h. 23 h. après
Hématies	1.800.000	»	1.720.000	»	»
Leucocytes . . .	3.600	»	2.000	2.200	2.200
Neutro	84	»	68	»	70
Lympho	3	»	9	»	8
Monon	13	»	21	»	19
Acido	»	»	2	»	3
Basop	»	»	»	»	»

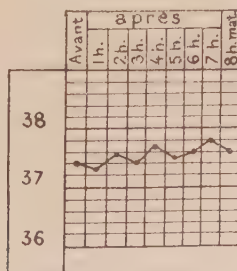


Fig. 8

OBSERVATION IX. — Marie B..., 28 ans, femme de ménage.
Entrée le 6 mars pour pneumonie tuberculeuse.

L'examen des crachats a montré des pneumocoques et des bacilles de Koch.

La pneumonie suit son cours régulier, mais la convalescence est longue et retardée par des poussées fébriles successives.

C'est ainsi que, le 18 mars, la température monte à 40°3. Une injection d'argent amène la défervescence, bien qu'il n'y ait pas eu de réaction urinaire.

Le 9 avril, la température monte à 39°1. On pratique encore une injection de 1 centimètre cube d'or Henry et le lendemain la température retombe à 37°9, toujours sans réaction urinaire.

La malade a de violentes douleurs d'estomac, que soulagent les poudres de saturation. Actuellement, elle est en convalescence, une zone de matité existe à la place de l'ancienne lésion pneumonique.

L'examen du sang a été fait pendant la deuxième injection d'or colloïdal Henry.

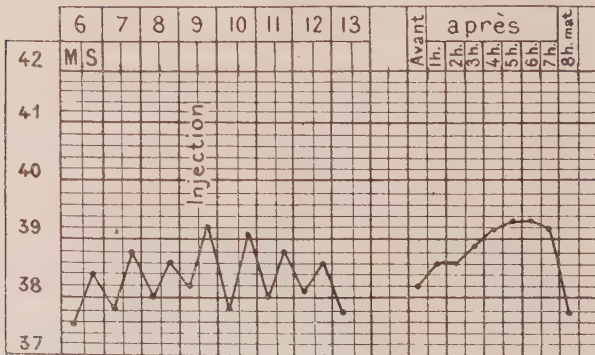


Fig. 9

	Dates et heures				
Prise de sang	9, 10 h. 30	10 h. 35	Midi	4 h.	10, 10 h. 24 h. après
Leucocytes	9.700	»	7.200	7.300	7.200
Neutro ...	61	»	58.6	»	64
Lympho ..	12	»	17	»	12
Mono.....	26.4	»	24	»	20
Acido.....	»	»	1	»	3
Baso	1	»	»	»	1

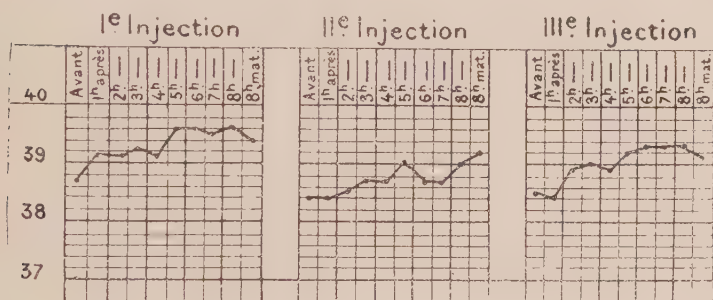


Fig. 10.

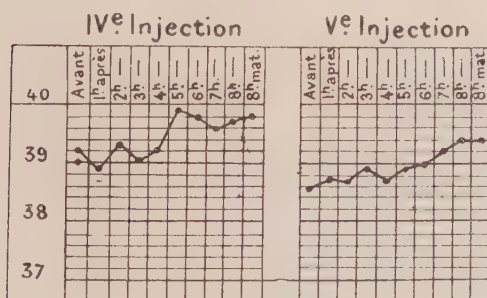


Fig. 11.

Observation X. — Marie L..., 25 ans, domestique, entrée le 28 avril 1906. Rhumatisme articulaire aigu.

C'est sa troisième attaque. Les deux précédentes en 1898 et 1900. Est actuellement malade depuis trois semaines.

A eu des déterminations cardiaques dès sa première attaque.

On constate aujourd'hui :

Double souffle aortique probablement ancien. Léger frottement péricardique, souffle systolique à la pointe.

Les douleurs ont débuté par le cou de-pied ; le poignet s'est pris ensuite. 97 pulsations. Insomnie. Congestion pulmonaire. Constipation.

Traitement : salicylate de soude et lavement. Le lendemain, huile de ricin. Injection le 30 avril.

Amélioration progressive. Injections de palladium les 2, 4, 6 et 9 mai. Aucune de ces injections ne donne de réaction thermique ni urinaire.

La fièvre persiste d'abord à cause de la congestion pulmonaire, ensuite à cause de la péricardite. Elle nécessite l'application d'un vésicatoire le 2 mai, qui amène une grande amélioration.

Actuellement, la malade est en convalescence.

L'examen du sang a été fait lors de la première injection de palladium (G. Bardet).

Prise de sang	Dates et heures				
	30, 10 h. Avant	10 h. 10 Injection	Midi 2 h. après	6 h. 8 h. après	1, 11 h. 25 h. après
Leucocytes	16.600	»	16.200	16.000	15.800
Neutro....	65	»	62.6	»	64
Lympho ..	14.3	»	16	»	21.3
Monon ...	49.3	»	20.4	»	11.9
Acido.	1	»	»	»	3.4
Baso	0.4	»	1	»	»

Observation XI. — Emile D..., charretier, 30 ans. Entre le 2 mai. Pneumonie.

Entré le troisième jour de la maladie. Bonne santé antérieure.

Angoisse respiratoire. Facies vultueux. La pneumonie occupe tout le lobe inférieur droit. Signes de congestion intense dans tout le poumon droit et à la base du poumon gauche.

Crachats rouillés typiques. Foie gros et douloureux. Dans les urines, urate de soude et beaucoup d'acide urique. Pas d'albumine. Pouls 105, resp. 46.

3 mai. — Saignée. Julep. Bouillon. Toodd.

4. — Injection de 10 centimètres cubes de palladium. Pyramidon et quinine. La saignée d'hier a peu donné, le sang se coagulant de suite. Néanmoins, amélioration notable : langue bonne, congestion pulmonaire gauche beaucoup diminuée.

Pouls 108, légèrement dicrote, respirations 44.

5. — La défervescence est faite, pas de réaction urinaire.

Convalescence rapide. Le 17, le malade sort complètement guéri.

Voici les résultats de l'unique injection qui a été faite.

4 mai 1906. — Injection de 10 centimètres cubes de palladium de G. Bardet.

	Dates et heures					
	4, 9 h. 30	10 h.	Midi	5 h. 30	5, 10 h.	
Prise de sang	Avant	Injection	2 h. après	7 h. après	24 h. après	
Leucocytes	21.800	»	17.500	18.000	16.500	
A. en trop.	78.3	»	69.3	70	72	
Lympho ..	4	»	18	4.3	12	
Mono.....	17.7	»	12.7	24	13.6	
Acido....	»	»	»	1.7	2.4	

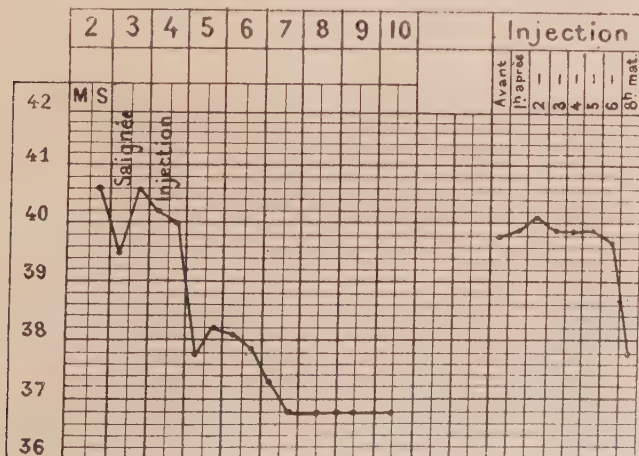


Fig. 12.

CHAPITRE VI

Interprétations des résultats donnés par les observations rapportées précédemment.

Nous n'avons pas l'intention d'aborder ici, au point de vue thérapeutique général, la discussion des observations qui précèdent. Cette question a été déjà traitée dans la thèse de Pierre Sée, et sortirait du sujet spécial dont nous nous occupons. Nous voulons donc simplement constater quelles sont les variations subies par la formule hématique à la suite des injections de ferments métalliques, comment elles peuvent être interprétées et quelles indications-on peut en tirer en thérapeutique.

Les deux effets dominants des ferments métalliques sont : 1^o la leucolyse suivant immédiatement l'injection, ou diminution du nombre des leucocytes par millimètre cube de sang ; 2^o l'abaissement simultané du taux des polynucléaires neutrophiles, montrant que la leucolyse se produit spécialement aux dépens de ces éléments.

La leucolyse est à son maximum deux heures environ après l'injection ; elle commence une heure après pour durer environ trois à quatre heures. Elle est en général d'autant plus considérable que la leucocytose primitive était plus élevée, et par conséquent plus forte dans les

états pathologiques qui s'accompagnent ordinairement d'hyperleucocytose que dans l'état normal ; mais, comme l'on peut s'en rendre compte par les comparaisons de nos observations expérimentales faites sur des animaux sains avec nos observations cliniques, elle est plus régulière chez les sujets sains. En effet, dans le cas de maladie, il peut se rencontrer un processus d'augmentation leucocytaire indépendant de l'injection qui diminue et masque ses effets, et il est souvent nécessaire, comme nous le verrons plus loin, d'interpréter les chiffres donnés par les numérations au moyen de l'analyse de la formule leucocytaire.

Plus ou moins considérable suivant les cas, la leucolyse n'a jamais manqué ni dans les observations rapportées par MM. Albert Robin et P.-E. Weill, ni dans les nôtres : c'est un fait constant et absolument régulier.

Une seule fois (observation X) la leucolyse a été insignifiante (400), mais nous avons tout lieu de croire que la solution métallique qui a servi à cette injection était complètement précipitée.

Les chiffres extrêmes de la leucolyse ont été expérimentalement 11.200 (obs. V) et 1.500 (obs. VI) ; nous croyons que le premier de ces chiffres doit être considéré comme anormal, car c'est le seul que nous ayons trouvé aussi fort ; le chiffre le plus fort observé ensuite étant de 3 300 sur une leucocytose primitive de 10.400. Nous n'avons pas eu expérimentalement un seul résultat donnant une augmentation après l'injection.

Cliniquement le chiffre le plus fort a été comme diminution absolue 4.900 (obs. VII), ce qui représente une diminution relative de 52 p. 100 sur une leucocytose primi-

tive de 10.400. L'importance de la leucolyse est d'ailleurs très variable ; lorsqu'elle est faible, cela peut tenir soit à une prolifération leucocytaire concomitante, ainsi que nous le verrons plus loin, et alors l'analyse de la formule leucocytaire peut le montrer, soit à la non-activité de la solution employée par suite de son altération, soit à la naspiéciale de certains organismes qui ne réagissent pas vis-à-vis des ferments métalliques.

Ces deux dernières causes sont difficiles à distinguer l'une de l'autre, et il en sera ainsi tant qu'on ne sera pas parvenu à produire des solutions colloïdales suffisamment stables.

Dans les observations cliniques comme dans les observations expérimentales, nous n'avons jamais eu d'augmentation après l'injection.

Après cette leucolyse primitive qui suit immédiatement l'injection, les choses se passent très différemment suivant les cas.

En général, le nombre des globules blancs remonte, comme on le constate par une prise de sang faite six heures environ après l'injection. Tantôt il reste inférieur au chiffre de la leucocytose avant l'injection, tantôt il le dépasse : cela dépend de l'état de réaction de l'organisme. Quand cette réaction est vive, comme dans les maladies inflammatoires en pleine poussée, il y a une abondante prolifération leucocytaire, et après l'injection le chiffre de la leucocytose monte plus haut qu'avant ; quand cette réaction est faible, soit que la maladie soit en pleine convalescence, soit qu'au contraire l'organisme vaincu ne se défende plus, il n'y a pas de remplacement suffisant des

leucocytes détruits et leur nombre est plus faible après chaque injection qu'avant.

Enfin dans les cas où cette réaction est nulle, les numérations donnent des chiffres constamment décroissants, c'est-à-dire que la leucolyse n'est pas suivie d'une période d'augmentation du chiffre des globules blancs.

C'est ainsi que dans l'observation I le malade étant en pleine poussée leucocytaire, le nombre de globules blancs a dépassé après l'injection de 4.000 le chiffre primitif.

Chez le même malade deux jours après, la poussée étant terminée, c'est le résultat inverse qui s'est produit et la leucocytose a été plus faible de 1.200 unités après l'injection.

De même chez le malade de l'observation VII qui n'avait pas de fièvre.

Dans l'observation n° 11, que l'injection ait produit la défervescence ou qu'elle ait simplement coïncidé avec elle, elle a été faite la veille de la chute de la température, début de la convalescence. Aussi la leucocytose tombe-t-elle de 21.800 à 18.000.

Chez le malade des observations IV, V et VI, pris en pleine et violente poussée rhumatismale, les chiffres sont après chaque injection plus élevés qu'avant.

Au contraire les deux malades des observations VIII et IX nous montrent des diminutions leucocytaires dues à un défaut de réaction de l'organisme : le n° 8 étant une splénomégalie à évolution lente sans fièvre, et le n° 9 ayant été pris pendant la convalescence trainante, à rechutes continues d'une pneumonie tuberculeuse.

Enfin, le seul cas a terminaison fatale de nos observa-

tions (obs. III) nous donne le type d'une chute continue de la leucocytose : 10.600, 7.600, 5.200, 4.600 due au manque de réaction absolue de l'organisme, de sorte que cette absence de retour de la leucocytose à la normale, pourrait être considéré comme d'un pronostic grave.

Ainsi, une injection de ferments métalliques amène d'une façon immédiate une leucolyse dans les heures que la suivent. Cette leucolyse est suivie généralement d'une augmentation leucocytaire qui peut dépasser ou, au contraire, ne pas atteindre au chiffre primitif. Enfin, cette augmentation peut ne pas se produire dans les cas où la réaction de défense fait complètement défaut.

Les ferments métalliques semblent produire également une très légère diminution des globules rouges. Nous avons commencé à étudier cette modification dans nos premières observations ; mais nous y avons renoncé, car les variations observées restent bien en deçà des limites des erreurs expérimentales, ce qui leur ôte toute valeur, et, d'autre part, les numérations exigent chacune une piqûre supplémentaire qu'il est inutile d'infliger à des malades que l'on est obligé d'examiner plusieurs fois par jour.

Le second point mis en lumière dans la communication de MM. Albert Robin et G. Bardet, à l'Académie des sciences, est la diminution des polynucléaires neutrophiles montrant que la leucolyse porte surtout sur ces éléments.

En effet, sur dix observations cliniques, nous avons eu neuf fois diminution des polynucléaires et augmentation des formes mononucléaires (lymphocytes, macropha-

ges, etc.). Sur sept observations expérimentales, nous avons toujours eu des diminutions de neutrophiles; cinq fois elles ont été importantes et deux fois seulement (Obs. III et IV) très faibles et négligeables.

Le seul cas de nos observations cliniques n° 3) où nous ayons eu, après l'injection, une augmentation des neutrophiles, malgré la diminution générale des leucocytes, est précisément celui dont nous avons déjà parlé et qui s'est terminé par la mort inattendue de la malade. Son analyse est intéressante; si nous cherchons, en effet, non plus la quantité pour cent leucocytes de chaque variété, mais le nombre absolu par millimètre cube de sang de chaque forme leucocytaire, nous trouvons les chiffres suivants :

	Neutroph.	Lymphoc.	Mononuc.
Avant.....	8.374	318	1.944
2 heures après ..	6.384	452	988
6 — ..	4.212	416	574
32 — ..	4.324	92	484

Nous voyons donc que la quantité absolue de globules a été en diminuant pour toutes les variétés. Si la proportion pour cent des neutrophiles a été en augmentant, c'est que les autres sortes ont diminué plus rapidement qu'eux, n'étant pas soutenues par une prolifération nouvelle, comme cela se produit dans un organisme réagissant; les neutrophiles, au contraire, représentant les formes ultimes des leucocytes, sont les derniers éléments survivant, et l'analyse de la dernière piqûre montre qu'alors le sang ne contenait presque que cette variété de globules.

Nous avons vu précédemment que l'on considère géné-

ralement les neutrophiles comme contenant de préférence les catalases actives ; ce n'est là qu'une hypothèse, mais elle paraît probable.

Si nous l'admettons, il en résultera que l'action thérapeutique d'une injection sera mesurée moins par la diminution absolue du nombre des leucocytes en général que par celle des neutrophiles en particulier, puisque c'est la leucolyse de ces éléments qui met en liberté les principes actifs doués de pouvoir hydrolisant et oxydo-réducteur.

Or, les observations IV, V et VI, faites sur le même malade, — rhumatisant à poussées inflammatoires intenses — semblent fournir des faits assez nets à l'appui de cette manière de voir.

Ce malade donnait, en effet, après chaque injection de ferments, une réaction urinaire extrêmement abondante, ainsi qu'une réaction thermique très nette qui témoignait de l'effet utile produit. Or, lorsque nous faisons la numération, nous trouvons une diminution très faible du nombre des globules blancs. Ce résultat minime en comparaison des effets cliniques nous avait même fait craindre des erreurs expérimentales, quand l'analyse de la forme leucocytaire nous en fournit l'interprétation.

Voici, en effet, le nombre de chaque variété leucocytaire par millimètre cube de sang :

OBSERVATION IV

	Neutroph.	Lymphoc.	Mononuc.
Avant.....	11.901	1.565	1.733
2 heures après..	9.088	2.215	2.897
24 — ...	12.496	1.261	1.660

OBSERVATION V

	Neutrop.	Lymphoc.	Monon.
Avant.....	10.040	939	1.220
2 heures après..	7.840	1.308	1.699
24 heures après.	14.280	1.344	1.058

OBSERVATION VI

	Neutrop.	Lymphoc.	Monon.
Avant.....	13.875	1.961	2.220
2 heures après..	11.362	2.157	3.828
24 heures après.	14.980	1.562	2.504

Nous constatons ainsi qu'au lieu des chiffres faibles donnés par la leucolyse générale, 1.000, 1.300, 1.100, nous avons pour la leucolyse des neutrophiles 2.800, 2.200 et 2.500, c'est-à-dire plus du double, chiffres qui correspondent à l'intensité des effets produits. La diminution des neutrophiles était donc masquée dans les numérations par

l'augmentation simultanée des autres sortes résultant d'une poussée leucocytaire intense.

La nature du métal semble indifférente au point de vue de l'action du médicament. Nos observations ont été faites avec des solutions de M. Bardet de palladium et d'argent et avec la solution d'or de M. Henry sans que nous ayons jamais constaté de différences entre ces solutions au point de vue de l'action sur les éléments figurés du sang.

La clinique faisait d'ailleurs prévoir ce résultat car dans le service de M. Albert Robin, où les ferments métalliques sont employés couramment, on n'a jamais trouvé jusqu'ici de différence sensible entre les métaux très divers qui ont servi de base aux solutions employées, au point de vue de l'action thérapeutique.

CHAPITRE VII

Conclusions.

De tout ce qui précède et des observations — évidemment en trop petit nombre encore — que nous avons rapportées, nous croyons que l'on peut conclure que les effets de l'injection des ferments métalliques sur la formule hématique sont les suivants :

1° Ils amènent d'une façon constante une leucolyse plus ou moins considérable.

2° Cette leucolyse porte principalement sur les polynucléaires neutrophiles : la diminution de ces éléments semble, plus que le chiffre même de la leucolyse, mesurer l'activité de l'injection.

3° Le fait de voir le nombre des leucocytes continuer à baisser progressivement longtemps après l'injection, au lieu de se relever au bout de quatre à cinq heures, de même que le fait de voir les polynucléaires neutrophiles augmenter en proportion après l'injection, semble d'un mauvais pronostic, comme indiquant un manque de réaction de l'organisme.

4° Le chiffre des globules rouges semble légèrement

diminué, mais ces variations sont faibles et restent en deçà des limites des erreurs expérimentales.

5° Jusqu'à présent on n'a pu trouver de différences d'action selon la nature du métal dissous.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
DIEULAFOY.

Vu : LE DOYEN,
DEBOVE.

Vu et permis d'imprimer,
LE VICE-RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

- J.-E. ABELOUS et BIARNÈS. — Pouvoir oxydant du sang. Soc. de Biol., 1894, t. XLVI.
- Sur les ferments solubles oxydants de l'organisme. Comptes rendus du XII^e Congrès international de Moscou.
 - Existence chez les mammifères d'un ferment soluble oxydant l'aldéhyde salicylique. Soc. de biol., 1898, t. XL.
 - Présence dans l'organisme d'un ferment oxydant décomposant l'eau oxygénée. Soc. de biol., 1899, t. LI.
- J.-E. ABELOUS et ALOY. — Sur l'existence dans l'organisme animal d'une diastase à la fois oxydante et réductrice. Soc. de biol., t. LV, 1903.
- G. BARDET. — Les nouveaux remèdes. Doin, 1894.
- Aperçu sur l'application des oxydases en thérapeutique. *Bull. de therap.*, t. CXLV, 1903.
- CLAUDE BERNARD. — Le problème de la physiologie générale en science expérimentale.
- G. BERTRAND. — Sur le latex de l'arbre à laque. Acad. des sc., 1894, t. CXVIII.
- Sur la laccase et le pouvoir oxydant de cette diastase, 1895, t. CXX.
 - La laccase. *Ann. de physiol. et de chimie*, t. XII.
 - Sur l'intervention du manganèse dans l'oxydation provoquée par la laccase. Acad. des sc., t. CXXIV, 1897.
- F. BESANÇON et M. LABBÉ. — Traité d'hématologie.

- BIZE. — Action des sérums de Roux et de Marmorek sur les globules sanguins. *Thèse*, Paris, 1899, chez G. Carré.
- E. BOURQUELAT. — Ferments solubles. Paris, 1896.
- Les ferments oxydants dans les champignons. *Soc. de biol.*, 1896, t. LXVIII.
- Remarques sur les matières oxydantes que l'on peut rencontrer chez les êtres vivants. *Soc. de biol.*, 1897, t. XLIX.
- E. BOURQUELAT et G. BERTRAND. — Laccase dans les champignons. *Acad. des sc.*, 1895, t. CXXI.
- BRANDEBURG. — Sur la réaction des leucocytes envers la teinture de gaïac. *Revue de pathologie interne*, 1900.
- BREDIG et MULLER VAN BARNECK. — Sur la catalyse par le platine et la dynamique chimique de l'eau oxygénée. *Zeitschrift für Physikalische chemie*, 1899, t. XXXI.
- Paralysie par les poisons de la catalyse produite par le platine. *Ibid.*, t. XXXVII.
- La catalyse de l'eau oxygénée par l'or. *Ibid.*, t. XXXVII.
- Quelques applications de l'arc lumineux électrique. *Recherches de la Société électrochimique*, 1898.
- Les principes de l'emploi de l'endosmose électrique et les manifestations de l'état colloïdal. Dixième section du V^e Congrès international de chimie appliquée.
- CAREY LEA. — Sur les modifications allotropiques de l'argent. *American Scientist and Journal of Sciences*, t. XXXVII et XXXVIII.
- G. CARRIÈRE. — Sur la présence d'oxydases indirectes dans les liquides normaux et pathologiques de l'homme. *Soc. de biol.*, 1899, t. LI.
- DASTRE et FLORESCO. — Contribution à l'étude de la bilirubine et la transformation en biliverdine. *Arch. de physiol.*, 1897.
- ENRIQUEZ et SICARD. — Les oxydations de l'organisme. Paris, 1902.

- FARADAY. — Réduction du bichlorure d'or par le phosphore jaune. *Pagendorff Annalus*, t. CI.
- C. GABOTTI. — Catalyseurs et ferments. *Lo sperimentale*. 1901.
- La soluzione colloïdi dei metalli, e i loro rapporti concerti fenomeni biologici. *Lo sperimentale*, t. LIV, 1900.
- A. GAUTIER. — Chimie biologique. Ferments solubles.
- GRAHAM. — Verhalten kolloïdaler Lösungen in organischen Lösungsmitteln. *Jahresherichte der chemie*, 1892.
- A. GUTHIER. — Ueber das flüssige hydrasol des goldes. *Zeitschrift für anorganische chemie*, t. XXXI, p. 448.
- Studien über kolloïdale Sulfide. *Ibid.*, t. XXXII, p. 292.
- Beiträge zur Keutniss anorganischen kolloïde. *Ibid.*, t. XXXII, p. 347.
- HANRIOT. — Mécanisme des actions diastasiques. *Compte rendu de la Société de biologie*, t. LIII, 1901.
- Réversibilité des actions diastasiques. *Ibid.*
- Sur le soi-disant argent colloïdal. *Comptes rendus Acad. des sc.*, t. CXXXVI, p. 1448.
- HIKOROKURO YASHIDA. — Sur la chimie de la laque. Tokio.
- A. JACQUET. — Le mécanisme des oxydations dans l'organisme. Nécessité d'un ferment oxydant. *Revue générale de médecine et de thérapeutique*, 1896, t. XII, p. 730.
- LÉPINOIS. — Sur les ferments solubles décomposant l'eau oxygénée. *Comptes rendus de la Société de biologie*, t. LI, p. 401.
- LOBRY DE BRUYN. — Quelques remarques sur la grosseur des particules dans les pseudo-solutions ou solutions colloïdales. *Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas*. t. XIX, p. 251.
- A. LUMIÈRE, L. LUMIÈRE et CHEVROTTIER. — Action des oxydases artificielles sur la toxine tétanique. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, mars 1904.
- NETTER. — Efficacité du collargol dans les maladies infec-

tieuses. Multiplicité de ses indications. Soc. médicale des hôpitaux, décembre 1902.

PAAL. — Sur différents métaux colloïdaux. *Berichte der deutschen chemische Gesellschaft*, t. XXXV.

DE PAEHL. — La spermine. *Revue gén. des sciences*, août 1903.

PORTIER. — Les oxydases dans la série animale. *Thèse*, Paris, 1897.

— Les oxydases dans le sang des mammifères. Soc. de biol., t. L, p. 452.

— L'oxydase du sang des mammifères est-elle une véritable oxydase. *Ibid.*, p. 453.

POZZI-ESCOT. — Les diastases et leurs applications. Paris.

J. DE REY PAILHADE. — Découverte du philotion. Toulouse, 1892.

ALBERT ROBIN. — Sur les ferments inorganiques. Leçon faite à Beaujon le 17 février 1904.

-- Influence de l'état naissant sur les propriétés des médicaments. *Presse médicale*, 9 mai 1904.

— Note sur les ferments métalliques, leur action sur le métabolisme, leurs effets dans la pneumonie. Académie de médecine, 6 décembre 1904.

— Action thérapeutique des ferments métalliques dans la pneumonie et le rhumatisme articulaire aigu. Soc. de thérap., 21 décembre 1904.

ALBERT ROBIN et G. BARDET. — Action des métaux à l'état colloïdal et des oxydases artificielles sur l'évolution des maladies infectieuses. Acad. des sc., 21 mars 1904.

ALBERT ROBIN et P. EMILE WEILL. — I. Action des ferments métalliques sur les éléments figurés du sang. — II. Action des ferments métalliques sur la production de l'azote total, de l'urée et de l'acide urique. Acide urique et leucolyse. *Bull. de thérap.*, 23 août 1905.

PIERRE SÉE. — Contribution à l'étude des applications théra-

- peutiques des oxydases et des métaux ferments. *Thèse*, Paris, mai 1905.
- MME SIEBER. — Destruction des toxines par le bioxyde de calcium et les oxydases d'origine animale et végétale. *Archives de la Société de biologie de Saint-Petersbourg*, 1901.
- G. STÖDEL. — Les colloïdes en biologie. *Revue scientifique*, 7 et 14 janvier 1905.
- A. TRILLAT. — Réactions catalytiques diverses fournies par les métaux. Influences activantes et paralysantes. *Acad. des sc.*, t. CXXXVII, juillet 1903.
- Influences activantes et paralysantes agissant sur le manganèse envisagé comme ferment métallique, 30 novembre 1903.
- Sur le rôle d'oxydase que peuvent jouer les sels manganoux en présence d'un colloïde. *Ibid.*, 1^{er} février 1904.
- R. ŽSIGMONDY. — Nature des solutions métalliques colloïdales. *Zeitschrift für Physikalische chemie*, t. XXXIII, p. 63.
- Sur l'or soluble. *Zeitschrift für Elektrochemie*, t. IV.
- Sur la nature chimique du pourpre d'or de Cassius. *Liebig's Annalen*, p. 301.

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

